FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 96

# Contribution Clinique à l'Étude des Cryoglobulinémies

*(A propos de 12 Observations)*

# THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 29 Juin 1960

PAR

**Simone COUZINET VIVARÈS**

Née le 27 Janvier 1936, à Montpellier (Hérault)

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire*

Diplômée de Médecine Tropicale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

| | | |
|---|---|---|
| Examinateurs de la Thèse | M. le Professeur OLMER | *Président* |
| | M. le Professeur BLANC | *Assesseurs* |
| | M. le Professeur LISSITZKY | |
| | M. le Professeur Agrégé DEPIEDS | |

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1960 —

# Contribution Clinique à l'Étude des Cryoglobulinémies

*(A propos de 12 Observations)*

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

# Contribution Clinique à l'Étude des Cryoglobulinémies

*(A propos de 12 Observations)*

# THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 29 Juin 1960

PAR

**Simone COUZINET VIVARÈS**

Née le 27 Janvier 1936, à Montpellier (Hérault)

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire*

Diplômée de Médecine Tropicale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

| | | |
|---|---|---|
| Examinateurs de la Thèse | M. le Professeur OLMER | *Président* |
| | M. le Professeur BLANC | |
| | M. le Professeur LISSITZKY | *Assesseurs* |
| | M. le Professeur Agrégé DEPIEDS | |

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1960 —

# PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

*Doyen :* G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT

*Secrétaire principal :* P. MOUCHET — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN

*Secrétaire principal honoraire :* J. COMTE.

*Professeurs honoraires :* MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, JOYEUX, MONGES, MOIROUD, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN.

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| *Anatomie* | GRISOLI |
| *Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale* | HENRY |
| *Anatomie pathologique* | GASTAUT |
| *Bactériologie et Pathologie générale* | BRAHIC |
| *Botanique et Cryptogamie* | PELLISSIER |
| *Cardiologie clinique et expérimentale* | JOUVE |
| *Chimie* | DUMAZERT |
| *Chimie analytique* | ARNOUX |
| *Chimie médicale* | DERRIEN |
| *Chimie minérale* | MOURGUE |
| *Clinique chirurgicale* | CARCASSONNE |
| *Clinique chirurgicale* | LAMY |
| *Clinique chirurgicale* | De VERNEJOUL |
| *Clinique chirurgicale infantile et orthopédique* | SALMON |
| *Clinique de Chirurgie thoracique* | DOR |
| *Clinique d'Endocrinologie* | VAGUE |
| *Clinique exotique* | BLANC |
| *Clinique des maladies du système nerveux* | CREMIEUX |
| *Clinique médicale* | MATTEI |
| *Clinique médicale* | POINSO |
| *Clinique médicale thérapeutique* | OLMER |
| *Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition* | RECORDIER |
| *Clinique médicale infantile* | GIRAUD |
| *Clinique neuro-chirurgicale* | PAILLAS |
| *Clinique obstétricale et gynécologique* | CHOSSON |
| *Clinique ophtalmologique* | JAYLE |
| *Clinique oto-rhino-laryngologique* | APPAIX |
| *Clinique de Stomatologie* | MARONNEAUD |
| *Clinique urologique* | N... |
| *Histologie* | PICARD |
| *Hygiène et Médecine sociale* | SAUTET |
| *Matière médicale* | BALANSARD |
| *Médecine expérimentale* | DONNET |
| *Médecine légale et Médecine du Travail* | MOSINGER |
| *Parasitologie* | RANQUE |
| *Pathologie chirurgicale* | LENA |
| *Pathologie interne* | AUDIER |
| *Pharmacologie* | MERCIER F. |
| *Pharmacie chimique et Toxicologie* | VIGNOLI |
| *Pharmacie galénique* | DELPHAUT |
| *Physiopathologie des voies respiratoires* | LAVAL |
| *Physiologie* | MORIN |
| *Physique médicale* | DUBOULOZ |
| *Thérapeutique* | PIERI |

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

## Professeurs sans chaire

MM. ROUX
GREBUS
MM. LISSITZKY
MERCIER J.

## Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
CORRIOL
CRISTAL
DEPIEDS
DESANTI
MM. GAMBARELLI
GEVAUDAN
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

## Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD R.
BONNAL
CHAMPEIX
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER
MM. GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

## Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
IMBERT
MONGES H.
MM. OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD

## Chargé des fonctions de Maître de Conférences

*Physiologie* ..... M. ZWIRN

## Chargé des fonctions d'Agrégé

*Clinique des Maladies nerveuses* ..... M. BOUDOURESQUES
*Clinique de Stomatologie* ..... M. LACHARD
*Médecine légale* ..... M. GRAS

A MON PERE,

A MA MERE,

Avec toute ma reconnaissance et mon affection.

A ROGER,

Il m'a devancée dans cette voie ; cette thèse lui est dédiée en modeste témoignage d'amour.

AUX DOCTEURS PIERRE ET JANINE VIVARÈS,
*mon Frère et ma Belle-Sœur.*

Ils m'ont guidée et m'ont donné l'exemple.

A FLORENCE ET A JACQUES, *leurs Enfants.*

A MES BEAUX-PARENTS,

Très affectueusement.

A TOUS, PARENTS ET AMIS QUI ME SONT CHERS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR OLMER

*Professeur de Clinique Médicale Thérapeutique*

Nous gardons des deux années passées dans son Service le meilleur souvenir. Nous lui devons l'essentiel de nos connaissances.

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

## A MONSIEUR LE PROFESSEUR BLANC

*Professeur de Clinique des Maladies Tropicales*
*Médecin Général (C. R.) du Service de Santé des Troupes O.-M.*
*Commandeur de la Légion d'Honneur*

Nous avons été vivement intéressée par son brillant enseignement. Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance de siéger à notre jury.

## A MONSIEUR LE PROFESSEUR LISSITZKY

Nous le remercions d'avoir accepté d'être membre de notre jury. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

## A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE DEPIEDS

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE MEDECIN-LIEUTENANT-COLONEL CHARMOT

*Professeur Agrégé de Médecine à l'Ecole d'Application*
*du Service de Santé des Troupes O.-M.*
*Officier de la Légion d'Honneur — Compagnon de la Libération*

Il nous a suggéré ce travail qui est en partie le sien.

Nous le remercions de la bienveillance qu'il nous a témoignée. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

AU MEDECIN-LIEUTENANT-COLONEL MARTIN

Nous lui sommes reconnaissante de la bienveillance qu'il nous a témoignée dans son Service.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE

A MES MAITRES DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

A MES CAMARADES DU DETACHEMENT DE MARSEILLE

AUX DOCTEURS DANIELE DUBOIS ET LAURE FORNIER

*mes Amies.*

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE
MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

# CONTRIBUTION CLINIQUE A L'ETUDE DES CRYOGLOBULINEMIES

## — A PROPOS DE 12 OBSERVATIONS —

On désigne sous le terme de cryoglobuline une fraction protéique du sérum qui possède la propriété anormale de précipiter à basse température (+ 4°).

Ce phénomène de cryoprécipitation a été rapporté pour la première fois en 1933 par Wintrobe et Buell, signalé à nouveau par Waldenström en 1944.

La première étude en a été faite en 1947 par Lerner et Watson qui créent et définissent le terme de cryoglobuline : cryoglobulin = cold precipitable serum globulin.

Depuis, de nombreuses publications ont été faites à ce sujet, en particulier par Vargues, Duperrat, Croizat, Creyssel, Charmot.

Dans ce travail, nous n'avons pour but que :

— de faire un bref rappel du phénomène de cryoprécipitation ;

— de présenter 11 observations de malades hospitalisés dans le service de Médecine du Médecin-Colonel Charmot à l'Hôpital Militaire Michel-Lévy, et une observation communiquée par M. le Professeur Olmer ;

— de tirer des conclusions au triple point de vue : étiologique, clinique et biologique.

## PROPRIETES PHYSICO - CHIMIQUES

Si l'on porte un tube de sérum dans un frigidaire à + 4°, son aspect reste macroscopiquement identique à celui qu'il avait à 37°.

Par contre, dans certains cas, on peut observer au fond du tube un précipité opalescent. Si l'on reporte ce sérum à 37°, il reprend son aspect primitif. Cette cryoprécipitation est donc réversible.

Ce phénomène peut se produire pour des températures, avec une intensité et des délais, variables suivant les sérums. Il peut s'effectuer pour des températures supérieures à + 4°. On a même rapporté une gélification à partir de 32°

Cette précipitation peut être une véritable prise en masse. Elle peut être réduite à un trouble discret qu'on évalue par lecture au photomètre par comparaison avec une lecture faite à 37°.

Elle peut apparaître, soit dès la sortie de la veine, soit après quelques heures, soit après quelques jours.

On peut expliquer ce phénomène d'après Sandor et Vargues.

A 37°, les molécules sont libres.

La température diminue, les molécules deviennent hydrophobes et s'accolent.

A + 4°, précipitation

La séparation de cette fraction cryoprécipitante se fait par centrifugation à froid. On peut alors peser le précipité. Le taux en est variable, de traces à plusieurs grammes par litre, en moyenne de 25 à 50 mg. De ce taux dépendrait la rapidité du phénomène de cryoprécipitation.

La fraction cryoprécipitable isolée par centrifugation à + 4° est une protéine qui présente les caractéristiques suivantes :

*a*) - Elle est insoluble dans l'eau distillée et soluble dans le sérum physiologique à 37°. C'est donc une euglobiline.

*b*) - Dissoute dans le sérum physiologique, elle a la vitesse de migration électrophorétique des gamma globulines (exceptionnellement des béta globulines).

*c*) - L'ultra-centrifugation montre que sa constante de sédimentation est habituellement celle des gamma globulines, soit 6 Unités Svedberg environ, parfois un peu plus dans les cas de myélomes.

La cryoprécipitation dans la maladie de Waldenström paraît fréquente (3 des 6 observations de Kappeler). Dans ces cas, la cryoglobuline a une constante de sédimentation élevée de 15 à 20 unités Svedberg et se présente comme une macroglobuline.

| *Auteurs* | *Diagnostics* | *Constante de sédimentation de la cryoglobuline* |
|---|---|---|
| Barr et Engle | Forme essentielle | 4,5 - 7,6 - 11 |
| Putnam | Myélome N° 1 | 6,6 |
| | » » 2 | 6,6 |
| | » » 3 | 6,75 |
| | » » 4 | 7,6 - 11 |
| | » » 5 | 6 |
| | » » 6 | 6,4 |
| | » » 7 | 7 - 18 - 28 |
| | » » 8 | 7,6 - 11 |
| Kuhns et Ridley | Myélome | 7 |
| Polonovski | Myélome | 4 - 7,5 - 15,5 - 22 |
| Garcin | Forme essentielle | 9,3 |
| Korngold et Leenwen | Macroglobulinémie 1 | 19 - 26 |
| | » 2 | 19 - 26 |
| | » 3 | 19 - 26 |
| Mac Kay | Myélome N° 1 | 7 - 18 - 27 |
| | » » 3 | 4 - 5 - 9 |
| | » » 4 | 8 |
| | » » 5 | 8 |
| Creyssel | Lymphoréticulose | 6,8 |
| | Macroglobulinémie | 18 - 33 |
| | Myélome | 6,8 |
| | Myélome | 6,7 |

Dans certaines observations, elle est composée d'une gamma globuline et d'une macroglobuline.

L'étude des sérums contenant une cryoglobuline montre habituellement d'importantes perturbations de l'équilibre protidique.

*a*) - La fiche réticulo-endothéliale, selon la technique de Sandor et Vargues est particulièrement intéressante.

Elle consiste à établir le diagramme de précipitation des globulines sériques en fonction du pH. Les pH sont portés en abcisses et les degrés photométriques en ordonnées.

Certains sérums pathologiques montrent une précipitation importante à pH 7,4. Le phénomène est dû à leur richesse en gamma

euglobulines. La gamma euglobuline est, en effet, insoluble dans l'eau distillée neutre (réaction de Sia). Vargues a montré qu'une solution de gamma euglobuline isolée par dialyse et redissoute dans du sérum physiologique, était cryoprécipitable habituellement mais non toujours.

Ainsi, 18 des 19 sérums contenant de 7 à 17 grammes par litre de gamma euglobuline étudiés par Bergot à Brazzaville, contenaient une cryoglobuline.

Dans certains cas, cependant, malgré une hypergamma-euglobulinémie, la cryoprécipitation est discrète. Ainsi, chez un de nos malades atteint de cirrhose méta ictérique, le sérum présentait 8 g/l. de gamma globulines avec un taux de macroglobulines de 4 %. Or, ce sérum n'était pas cryoprécipitable.

Vargues a montré cette discordance dans les sérums pauvres en albumine. Il pense (communication personnelle) que le taux de cette albumine joue un rôle dans l'intensité de la cryoprécipitation

*b)* - L'Electrophorèse montre habituellement une hyper gamma globulinémie.

*Les perturbations humorales* qui accompagnent la présence de cryoglobulines dans un sérum sont :

— Une vitesse de sédimentation, à la température du laboratoire, qui est tantôt accélérée (ce qui est en rapport avec la gamma euglobulinémie), tantôt ralentie (ce qui serait alors le fait de la cryoglobuline Hanlon). Dans ce dernier cas, la V.S. s'accélère en portant le tube de Westergreen à l'étuve à 37°. L'accélération de la V.S. est en relation avec l'hypergammaglobulinémie. Rappelons qu'elle dépasse 100 mm à la première heure dans les macroglobulinémies.

— La positivité habituelle des réactions de floculation non spécifiques (réaction à l'eau distillée, réaction de Mac Lagan, Hanger, formolgélification) est expliquée par la richesse en gamma euglobulines de ces sérums. Ces perturbations, on le sait, ne sont pas spécifiques d une altération hépatique.

Pour Vargues, on observerait souvent une agglutination à froid des hématies, à un taux modéré et sans signification immunologique.

# OBSERVATIONS

*OBERVATION N° 1.* — BIR... Diamoutène.
(*Obs. publiée par le Médecin-Colonel Charmot dans la « Presse Médicale »*).

BIR... Diamoutène est un Soudanais de 36 ans, sans antécédents pathologiques. Il est hospitalisé une première fois en Août 1958, car il se plaint de douleurs siégeant au talon, pulsatiles, avec sensation de chaud et froid. Ces douleurs sont atténuées par le repos et la position couchée.

— *A l'examen,* on voit des lésions d'hyperkératose plantaire, semées de petits cratères circulaires peu profonds, très douloureux à la pression et à la palpation.

La percussion du tibia droit est douloureuse. La palpation des pédieuses révèle des pulsations normales. La température cutanée est normale.

La peau des deux jambes et des deux pieds est atrophiée.

Par ailleurs, les conjonctives sont hyperhémiées.

L'examen des différents appareils est négatif.

Les examens paracliniques sont normaux, mais on ne recherche pas à ce moment la cryoglobulinémie.

Un traitement bismuthique, bien que le BW soit négatif, coïncide avec une disparition des douleurs.

Le malade est hospitalisé une deuxième fois, en Novembre 1958, car ses douleurs des jambes et des genoux ont réapparu.

— *L'examen décèle :* un syndrome cutanéo-muqueux, des manifestations oculaires, un syndrome neurologiques.

Le syndrome cutanéo-muqueux est caractérisé par un érythème bulleux polymorphe. Au niveau des mains, les doigts sont boudinés, douloureux ; les coudes présentent des placards noirâtres très foncés, très douloureux à la pression, non surélevés, de bords réguliers, de surface égale à une paume de main, sans anesthésie à ce niveau. Au niveau des pieds, des lésions sont semblables à celles des mains, mais plus discrètes. La face antérieure du tibia présente des lésions arrondies, planes, avec une érosion épidermique créée par l'éclatement d'une bulle. Au niveau de la face antérieure du genou, on note des placards noirâtres identiques à ceux des coudes, très douloureux. La commissure des lèvres présente des ulcérations douloureuses, ainsi que l'ensemble de la muqueuse buccale.

Ces érosions, très superficielles, arrondies, parfois confluentes et polycycliques, correspondent à l'éclatement des vésicules. Elles sont très douloureuses et entraînent une dysphagie et une sialorrhée importantes.

Les manifestations oculaires comprennent du larmoiement et une hyperhémie conjonctivale.

— *Au point de vue neurologique :* Les réflexes cutanés et muqueux sont normaux, ainsi que tendineux. Il existe une hypoesthésie superficielle à la piqûre, au froid et au chaud dans le territoire radiculaire cutané de L5-S1 à droite et à gauche. La motricité des muscles fléchisseurs des doigts et des extenseurs des pieds et des orteils est déficitaire.

Examens paracliniques :

L'examen des urines, la glycémie, l'azotémie, la cholestérolémie, la bilirubinémie, la radiographie pulmonaire, l'E.C.G., l'E.E.G., la ponction lombaire sont normaux. Le BW est négatif. La recherche du bacille de Hansen est négative dans le mucus nasal. L'examen radiologique du squelette ne montre pas de lacunes. L'examen électrique des nerfs et des muscles des deux membres inférieurs est normal. L'hémogramme et le myélogramme sont normaux, mais il existe une plaquettopénie (86.000, puis 65.000). Le temps de saignement est de 6 minutes, le lacet est négatif. Le temps de coagulation est de 10 minutes, le temps de Howell est normal.

Il existe un trouble de la rétraction du caillot : le début de rétraction se fait après deux heures et il n'y a pas de rétraction totale en 24 heures.

VS à la température ambiante : 10 - 26 ; à 37° : 30-45.

La recherche de cryoglobulines dans le sérum est positive. La précipitation débute vers 10 degrés.

L'électrophorèse des protéines montre :

| | | | |
|---|---|---|---|
| Albumine | ..... | 34 % | - diminuée |
| Globuline | Alpha 1 ..... | 9 % | |
| » | » 2 ..... | 15 % | |
| » | Béta ..... | 16 % | |
| » | Gamma ..... | 26 % | - très augmentée |

$$\frac{A}{G} = 0{,}5$$

La recherche d'agglutinines froides est négative.

L'épreuve de formol-gélification et la réaction à l'eau distillée sont négatives.

Le fond d'œil est normal, mais on observe une fragmentation de la colonne sanguine conjonctivale après l'application de glace sur le globe oculaire pendant cinq minutes.

Evolution :

Après un traitement banal par les antalgiques et par l'acide pantothénique, tous les phénomènes pathologiques disparaissent progressivement. Le taux de cryoglobulines diminue pendant cette rémission, la précipitation ne se produit plus qu'à 4° et l'application de glace sur la paupière n'entraîne plus de fragmentation de la colonne sanguine. Le taux des plaquettes est remonté.

Une avulsion dentaire en période de rémission est suivie d'une hémorragie notable.

Le 12 Janvier, une nouvelle poussée clinique et biologique est constatée, coïncidant avec un refroidissement de la température extérieure. Elle est de brève durée et se termine par une guérison apparente.

En conclusion : *Il s'agit d'une cryoglobulinémie essentielle avec un érythème bulleux et polymorphe survenant chez un Noir Soudanais.*

*OBSERVATION N°* 2. — LOU... Messaoud.

LOU... Messaoud est un appelé de 21 ans, originaire du Département d'Alger ; cuisinier. Il entre dans le Service en Décembre 1958.

En Juillet 1956, il avait passé une radio à Paris, car il se sentait fatigué. On découvre, à ce moment-là, un goître.

Depuis, il se plaint de dyspnée d'effort, de palpitations, de gêne à la déglutition des solides, d'asthénie avec diminution progressive de la force musculaire. On constate une augmentation du goître. Il présente, d'autre part, un syndrome de Raynaud typique provoqué par le froid.

A l'inspection, il n'y a pas d'exophtalmie ni de tremblement. Le cou présente une hypertrophie diffuse modérée du corps thyroïde. Ce goître à peine visible est cependant bien individualisé à la palpation, les lobes droit et gauche sont hypertrophiés de façon symétrique. La palpation n'est pas douloureuse. Le corps thyroïde suit les mouvements de déglutition.

Au-dessus du pôle supérieur du lobe gauche du corps thyroïde se trouvent deux petits ganglions cervicaux, durs, mobiles, indolores. L'examen des autres aires ganglionnaires est négatif.

Les bruits du cœur sont normaux, il n'y a pas de tachycardie, la tension artérielle est de 11 - 6. L'examen des autres appareils est normal. L'examen des urines est négatif, la cuti est positive. Les radiographies pulmonaires montrent la présence d'une opacité paratrachéale qui obscurcit la partie interne du sommet droit et que l'on retrouve sur le profil en arrière du manubrium sternal. Cet aspect est en faveur d'un goître plongeant.

Le métabolisme basal est à + 25,5 %.

Les tracés E.E.G. et E.C.G. sont normaux. L'hémogramme est le suivant :

G. R. : 5.600.000
G. B. : 6.400

| | | |
|---|---|---|
| Polynucléaires : | Lympho | 40 |
| | Mono | 7 |
| | Neutro | 51 |
| | Eosino | 2 |

Il n'y a pas d'hématies falciformes. La V.S. est à 3/10.

La recherche des cryoglobulines est positive.

L'examen du fond d'œil est normal. T.A.R. = 35. Le test de Barr est négatif.

En conclusion : *Cryoglobulinémie chez un sujet porteur d'un goître plongeant de la thyroïde et présentant des troubles vasculaires à type de syndrome de Raynaud.*

*OBSERVATION N° 3.* — DIO... Abdou

DIO... Abdou a 30 ans, est originaire de Saint-Louis-du-Sénégal. Il a fait deux séjours en Extrême-Orient et deux séjours en A. F. N.

Il entre à l'hôpital en Août 1959, sans aucun antécédent.

Il se plaint de douleurs dans l'hypochondre droit et la base thoracique droite avec gêne respiratoire et dyspnée importante. Il a maigri de 6 kilos. Il présente de l'anorexie et de la constipation.

— *A l'examen,* la température est à 39°. L'état général est médiocre (1 m. 76 — 59 kgs). La peau est un peu grise avec une dermatose squameuse autour de la bouche et des orifices narinaires. Il présente un ictère conjonctival et des urines foncées.

*Appareil digestif :* Le bord inférieur du foie n'est pas perçu.

Il existe un point douloureux intercostal net et localisé.

L'ébranlement est douloureux.

L'abdomen est souple, non douloureux.

*Appareil pulmonaire :* Submatité de la base droite, diminution du murmure vésiculaire à ce niveau avec râles crépitants humides en fin d'expiration sont les seuls signes que l'on découvre.

*Cœur :* Les bruits du cœur sont normaux. Le pouls est à 100, la T.A. à 12 - 7.

L'examen des autres appareils est négatif.

EXAMENS PARACLINIQUES :

*Urines :* Pas de sucre ni d'albumine ; Cuti : + ; BW : —.

*Azotémie :* 0,30 g. — Cholestérol : 2,50 g. — Mac Lagan : 2.

*Floculation :* O — Hanger : 0 — Gros : 1,6 cc.

Prothrombine 100 % — Bilirubine directe : 4 mg. ; indirecte : 2 mg.

Urobiline légèrement supérieure à la normale.

Transaminases : SGOT : 50 — SGPT : 26 $\frac{\text{SGOT}}{\text{SGPT}} = 1{,}9$

*La radiographie* montre une opacité du segment postéro-externe du lobe moyen droit.

*La cholécystographie* est normale.

La V.S. est à 35/72 à l'entrée, puis se maintient aux environs de 10/24. Il existe une poïkilocytose. L'hémogramme montre une anémie à 3.200.000 G.R. avec anisocytose et 25 réticulocytes pour 1.000 hématies. La formule blanche est la suivante :

| | |
|---|---|
| G. B. : 13.800 | |
| Lymphocytes ..... | 27 |
| Mono ..... | 6 |
| Polynucléaires neutro .... | 42 |
| » éosino .... | 4 |
| Plasmocytes ..... | 1 |

Le diamètre moyen des hématies est de 7,75 microns. Le taux d'Hb est de 88 %, la valeur globulaire de 1,2.

La recherche d'hématozoaires est négative, ainsi que le test d'EMMEL, comme celui de COOMBS, ainsi que la recherche d'agglutinines froides. Le myélogramme est normal. La migration électrophorétique de l'Hb est normale.

| | |
|---|---|
| Albumine ..... | 48 |
| Globuline Alpha 1 ..... | 3,5 |
| » » 2 ..... | 10,5 |
| » Béta ..... | 14 |
| » Gamma ..... | 8 + 16 |

$\frac{A}{G} = 0{,}9$

*Examen ophtalmologique :* Le fond d'œil est normal.

Après l'application de la glace sur la paupière supérieure pendant 5 minutes, on voit une fragmentation de la circulation sanguine dans un vaisseau de la conjonctive.

La recherche de la protéinurie de Bence Jones est négative.

Le malade a été traité par pénicilline, syncortyl, hépatrol, heptamyl. vitamines C et PP.

En conclusion : *Découverte d'une cryoglobulinémie chez un sujet ayant présenté une pneumopathie atypique avec une poussée d'anémie hémolytique.*

*OBSERVATION N° 4.* — CON... Jacques.

CON... Jacques est âgé de 21 ans. Il est hospitalisé à Michel-Lévy en Septembre 1959. Il a effectué un séjour de seize mois au Maroc et un voyage de huit jours en A.O.F. en Août 1959. Il n'a pas d'antécédents notables, il ne prend pas d'antipaludiques.

A son entrée dans le Service, il présente une température à 40° qui dure depuis 3 jours et qui s'accompagne de quelques vomissements alimentaires, céphalées et constipation.

Son facies est congestif avec subictère des conjonctives. Il n'a pas d'éruptions cutanées.

— *A l'examen :* L'abdomen est souple, non douloureux, mais présente des gargouillements dans la fosse iliaque droite. Le foie n'est pas augmenté de volume, mais son bord inférieur est légèrement douloureux. L'hypochondre gauche est sensible à la palpation, la rate est percutable sur trois travers de doigt. On perçoit son bord inférieur dans les grandes inspirations. Par ailleurs, le pouls est à 95 ; la T.A. à 11 - 6. L'examen des différents appareils est normal.

Examens paracliniques :

L'examen des urines ne décèle ni sucre ni albumine. La cuti est négative. — La V.S. est à 9/24, puis 12/29.

On pratique un hémogramme :

G. R : 3.850.000

| | | | |
|---|---|---|---|
| G. B. : | 4.200 avec | | Lympho ..... 31 |
| | | | Mono ..... 10 |
| | | Poly | Neutro ..... 55 |
| | | | Eosino ..... 2 |
| | | | Baso ..... 1 |
| | | | Plasmocyte ..... 1 |

L'hémoculture est négative, mais une goutte épaisse donne le diagnostic en montrant l'existence de schizontes et d'hématies poly parasitées non augmentées de volume et sans pigments.

Cet accès palustre régresse en 4 jours après la prise de Nivaquine.

La fiche réticulo-endothéliale du sérum prélevé lors de l'accès palustre, étudiée par VARGUES, est peu perturbée, mais il y a une cryoprécipitation légère.

En conclusion : *Il s'agit d'une criyoglobulinémie au cours d'un accès palustre.*

*OBSERVATION N°* 5. — ROQ... Georges.

ROQ... Georges est âgé de 21 ans. Il revient d'un séjour de 16 mois en A.F.N. Il n'a pas d'antécédents pathologiques.

Il entre en Novembre 1959 à l'hôpital car il accuse une température à 40°, présente des vomissements, se plaint d'asthénie, de prurit. Ses urines, d'abord peu colorées, deviennent franchement foncées. Les selles sont décolorées.

Il pèse 60 kgs et mesure 1 m. 67. Il présente un subictère.

— *A l'examen :* la langue est saburrale. L'abdomen est souple, non douloureux. Le foie déborde légèrement du rebord costal et il est un peu sensible.

*Appareil cardio-vasculaire :* les bruits du cœur sont normaux. Le pouls est à 70. La T.A. à 12/7. L'examen des autres appareils est normal.

Il s'agit d'une hépatite ictérigène traitée par régime diététique, corticothérapie, antibiothérapie, vitamines et extraits de foie.

EXAMENS PARACLINIQUES :

La recherche de sucre et d'albumine dans les urines est négative, mais celle des sels et pigments biliaires est positives. La glycémie, l'azotémie sont normales. L'examen des selles ne montre ni amibes, ni kystes, ni parasites. La cuti est négative.

*Les tests hépatiques* sont perturbés : MAC LAGAN 24, puis 12 U.V. un mois après. Floculation : +, HANGER +++, GROS : 1,5 cc.

L'hémogramme est sensiblement normal : 4.500.000 G.R. ; 10.800 G.B. avec 23 lymphocytes, 2 monocytes, 75 polynucléaires neutrophiles. Le temps de saignement est de 3,30 minutes, le temps de coagulation de 9 minutes. Le signe du lacet est négatif, la prothrombine est à 100 %. La V.S., de 41/63 à l'entrée, restera d'abord stationnaire aux environs de 15/32 et sera de 9/15 à la sortie.

Une fiche réticulo-endothéliale pratiquée par le Professeur Agrégé VARGUES montre une augmentation modérée des gamma euglobulines. L'étude du comportement au froid de ce sérum montre une cryoprécipitation très nette avec dépôt au fond du tube.

A la réception de ces résultats, on a pratiqué un test de BARR ; il fut négatif.

En conclusion : *Il s'agit d'une cryoglobulinémie passagère survenue au cours d'un ictère viral.*

*OBSERVATION N° 6. — SAB... I.*

Monsieur SAB... I. est un ouvrier d'Etat âgé de 56 ans, ayant vécu en A.F.N. Il entre dans le service en Décembre 1959.

Il se plaint d'asthénie, d'anorexie, de pituite matinale, de rêves professionnels, de dyspnée d'effort, de picotements dans la région précordiale, sans irradiation, apparaissant après un effort ou pendant la toux, durant à peu près une minute, se reproduisant quotidiennement, d'intensité moyenne, sans impression d'angoisse ni de striction.

D'autre part, depuis deux ans, il craint particulièrement le froid et ne supporte que péniblement l'hiver à Lyon. Quand il trempe ses mains dans l'eau froide, ses doigts deviennent blancs, ridés et sont le siège de fourmillements. De même ses pieds, malgré le port de bas de laine et de bottes fourrées, deviennent blancs au froid et subissent des démangeaisons. Par ailleurs, il n'existe pas d'engelures, pas d'urticaire, pas de purpura, pas d'hémorragies, pas de malaises à l'absorption de boissons glacées. L'application d'un glaçon sur l'extrémité des doigts ou sur la plante des pieds fait apparaître une zone livide sur les téguments.

Le malade accuse des douleurs dans la partie postérieure du cou avec irradiation dans l'épaule gauche.

*Antécédents :* En 1922, le malade a présenté un ictère. En 1923, il s'est brûlé la partie supérieure du corps. C'est un éthylique (4 apéritifs et 1 litre de vin par jour). Il fume 15 cigarettes par jour. Ses parents sont décédés à 70 et 74 ans.

EXAMEN : 76 kgs — 1 m. 70. Le malade a un aspect fatigué, une figure bouffie avec de nombreuses varicosités du visage, une peau pigmentée, un subictère conjonctival, 2 masses lipomateuses aux angles maxillaires.

*Appareil cardio-vasculaire :* Les bruits du cœur sont normaux, les artères perceptibles. Le pouls bat à 80, la T.A. est à 12/8.

*Appareil pulmonaire :* Les poumons sonnent et respirent normalement.

*Appareil digestif :* La langue est saburrale. L'abdomen est en « ventre de batracien », animé de tressaillements, sans ascite, sans circulation collatérale. Le foie déborde de 2 travers de doigt et est légèrement douloureux.

Rate non perçue, pas d'adénopathies.

*Appareil urinaire :* R.A.S. — Rate non perçus, pas d'anénopathies.

*Système nerveux :* Tremblements des extrémités. La pression des mollets est légèrement douloureuse. Les réflexes rotuliens sont vifs, les autres réflexes sont normaux. Il n'y a pas de Babinski.

Examens paracliniques :

A l'examen systématique des urines, on ne découvre pas d'albumine, mais une glycosurie aux environs de 30 g. 0/00, réduite à 4 0/00 par le seul régime, sans acétonurie.

Par ailleurs, la glycémie est normale à 1 g. 0/00. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée donne les résultats suivants : 1,30 g. 0/00 — 1,43 g. 0/00 — 1,10 g. 0/00 — 0,90 g. 0/00.

L'azotémie est à 0,40 g. 0/00. Le Mac Lagan = 2 — Floculation = 0. Hanger : 0 — Gros : 34.

Cholestérol total : 1,87 g. ; estérifié : 1,23 g. 0/00.

Fe sérique : 140 microgrammes — 17 cétostéroïdes : 17 mg./litre ; par 24 h. : 18 mg.

L'E.C.G. ne montre pas de modifications du tracé.

*Examen radiologique :* L'image thoracique est sensiblement normale. La radio du crâne met en évidence de petites images lacunaires paramédianes, correspondant à des fossettes de Pacchioni, et une image lacunaire pariétale plus externe, bilatérale, sans signification pathologique nette. Cependant, on peut noter un aspect irrégulier pseudo-géodique du maxillaire inférieur. Les radiographies du reste du squelette ne montrent pas d'images de remaniement osseux.

L'hémogramme est sensiblement normal :

G. R. : 4.800.000 Plaquettes : 170.000

G. B. : 12.400 avec

| | |
|---|---|
| Lympho | 35 |
| Mono | 4 |
| Polynucléaires : | |
| neutro | 58 |
| éosino | 3 |

Le temps de saignement est de 3,30 min., le temps de coagulation de 9,30 minutes. Le début de rétraction du caillot se fait en 30 minutes. La rétraction est totale en 3 heures.

Temps de Howell : Témoin : 1,45 min. — Malade : 2 min. — Taux de prothrombine : 100 %. V.S. : 7/20 — 2/4 — 1/8 — 1/2 — 2/5.

Lipidogramme : Proportion des fractions I, II, III sensiblement normales, mais présence d'une fraction alpha 2 augmentée et diminution des béta.

La recherche des cryoglobulines montre, à deux examens successifs, la présence d'une petite quantité de cryoblobulines.

L'examen du fond d'œil est normal en tous points (macules un peu grises d'aspect en rapport avec l'âge). En particulier, les vaisseaux sont normaux d'aspect et de coloration, sans spasmes, sans interruption de la colonne sanguine.

T.AR. minima aux environs de 70.

Le test de Barr est positif : net ralentissement dans la circulation globulaire après refroidissement.

En conclusion : *Il s'agit d'une cryoglobulinémie avec intolérance au froid chez un sujet présentant des algies précordiales non angoreuses avec E.C.G. normal; une glycosurie à 30 0/00 aisément réductible par le régime seul.*

*OVSERVATION N° 7.* — REN... Joseph.

REN... Joseph est hospitalisé en Septembre 1959. Il a 38 ans, 15 ans de service dont 4 en Indochine, 3 au Niger et 3 en A.F.N.

Depuis Août 1954, à l'issue de trois mois de captivité chez le Viet-Minh, il a commencé à ressentir :

— Des engourdissements et des fourmillements dans les membres supérieurs, surtout à gauche, au niveau de la main et des doigts.

— Des sensations vertigineuses avec brouillards visuels et un dérobement des jambes le forçant à s'agripper à un appui, d'une durée de quelques secondes et se produisant aussi bien au repos qu'en activité.

— Des céphalées violentes, localisées aux régions occipitale et sus-orbitaire, exagérées par la toux.

Tous ces troubles se sont exagérés à la suite d'un épisode d'allure grippale. En particulier, les céphalées occipitales sont permanentes, mais n'empêchent pas le sommeil. D'autre part, il se plaint d'une asthénie physique et intellectuelle surtout le matin au réveil, d'anorexie et de digestions pénibles. Après un repas glacé ou après avoir bu de l'eau glacée, il présente un syndrome diarrhéique pendant 48 heures. Il semble intolérant au froid. Parfois, il saigne du nez et présente quelques gingivorragies.

Dans ses antécédents, on trouve une congestion pulmonaire en 1951, une fièvre rouge en 1953 au Tonkin (avec température élevée et maux de tête), une blessure par balle du cuir chevelu en 1953 et, à la suite de sa détention, une diarrhée pendant 7 mois avec amaigrissement de 43 kilos. Il ne fume plus depuis deux ans, boit peu et mange normalement.

Il est doté d'un certain embonpoint (89 kilos pour 1 m. 66).

Les bruits du cœur sont normaux, le pouls est à 72, la T.A. à 15/10.

Les humérales, les fémorales, les pédieuses sont bien perçues.

L'examen des différents appareils est normal.

Examens paracliniques :

Les examens d'urines, de selles, le cholestérol (1,56 g.), l'azotémie (0,35 g.), la radio pulmonaire, l'E.C.G. sont normaux. Le BW est négatif, la cuti positive. Par contre, l'uricémie (100 mg. 0/00) est élevée.

La radio des sinus montre une opacité marque des 2 sinus maxillaires.

L'hémogramme montre une légère lymphocytose :

G. R. : 4.300.000

G. B. : 7.100, avec

| | |
|---|---|
| Lympho | 56 |
| Mono | 3 |
| Polynucléaires : | |
| neutro | 37 |
| éosino | 4 |

159.000 plaquettes

Le temps de coagulation est de 12 minutes, le début de rétraction du caillot se fait en 25 minutes, la rétraction totale est affectée en 1 h. 30. Le temps de saignement est de 2 min. 30. Le lacet est négatif, le taux de prothrombine de 80 %, la V.S. à 13/30.

Le myélogramme fait apparaître une légère diminution de la série granulocytaire et une augmentation de la série lymphocytaire.

*Série Granuleuse Blanche* - 57 :

| | |
|---|---|
| Polynucléaires : | |
| neutrophiles | 35,2 |
| éosinophiles | 6,6 |
| basophiles | 0,2 |
| Métamyélocytes : | |
| neutrophiles | 5,2 |
| éosinophiles | 0,4 |
| Myélocytes : | |
| neutrophiles | 7 |
| éosinophiles | 1,6 |
| Promyélocytes | 0,8 |
| blastes | 0 |

*Série lympho et monocytaire - 31 :*

| | |
|---|---|
| Plasmocytes | 0,4 |
| Lymphocytes | 28,8 |
| Monocytes | 1,8 |

*Série érythrocytaire - 12 :*

| | |
|---|---|
| Normoblastes polychromatophiles | 1,6 |
| » basophiles | 4,2 |
| » éosinophiles | 6,2 |
| Mitoses | 0,6 |
| Mégacaryocytes | RAS |

La protidémie est de 92 g./l.

L'électrophorèse des protéines met en évidence une légère baisse des béta et des gamma globulines et la présence de 2 fractions de gamma globulines.

La recherche dans le sérum des gamma globulines est positive. Il n'y a pas d'agglutinines froides. La réaction à l'eau distillée est légèrement positive. On recherche la protéine thermosoluble de Bence Jones, qui n'est pas trouvée. Les examens radiologiques osseux ne montrent pas de lacunes. L'examen du fond d'œil est normal. TAR : 40.

Après application d'un cube de glace pendant 5 minutes, il n'y a aucun arrêt ni fragmentation de la colonne sanguine dans les capillaires conjonctivaux. Ce test est négatif à deux examens.

En conclusion : *Cryoglobulinémie chez un malade présentant une sinusite chronique, une uricémie importante (sujet pléthorique), des troubles vasculaires.*

*OBSERVATION N°* 8. — DAB... Palenfo.

DAB... Palenfo est un Lobi de 21 ans. Il est en France depuis six mois. Il entre pour la première fois dans le service en Septembre 1959. La recherche de ses antécédents est difficile. Il présente à son entrée une température à 39° et se plaint de douleurs thoraciques bilatérales et rétrosternales, de toux, de céphalées.

L'examen des différents appareils ne révèle que la présence de quelques râles bulleux dans la région latéro-vertébrale droite.

La radiographie, l'examen des urines sont normaux. La cuti est négative, la recherche des BK dans les crachats est négative, de même que la recherche d'hématozaires dans le sang et l'hémoculture.

L'hémogramme montre une légère anémie et une nette lymphocytose avec neutropénie : G. R. : 3.850.000. — G. B. : 5.400 avec 48 lympho. 6 mono, 43 polynucléaires neutrophiles, 2 éosinophiles et 1 basophile.

La V.S. est à 15/45. L'E.C.G. montre une bradycardie sinusale, le tracé est normal par ailleurs. Il s'agit donc d'une bronchite probable que l'on traite par antibiotiques.

En Novembre 1959, il est à nouveau hospitalisé car il se plaint d'arthralgies des genoux, des coudes, de vertiges, de prurit, d'insomnie, troubles qui vont en s'accentuant. La courbe thermique est irrégulière, avec des accès en hypo et en hyperthermie (36°2 — 38°). L'état général est peu altéré ; il n'y a pas de lésions du revêtement cutané si ce n'est des traces de grattage.

*Appareil cardio-vasculaire :* Bruits du cœur normaux. Pouls : 80. - T.A. : 9/6,5.

L'examen des appareils respiratoire, digestif, spléno-ganglionnaires ne décèle rien d'anormal.

Par contre, à l'*examen neurologique,* on découvre une très vive douleur à la percussion des tendons et des os des membres. Les réflexes rotuliens des deux membres inférieurs sont très diminués. Les réflexes achilléens sont normaux. Au membre supérieur, les réflexes radial et tricipital sont normaux. Les réflexes crémastériens sont affaiblis, les réflexes abdominaux ne peuvent être mis en évidence. Le réflexe cutané plantaire est en flexion. Il n'y a pas de déficit moteur. L'étude de la sensibilité est d'une interprétation difficile. Il n'existe pas d'altérations du tonus ni de troubles trophiques, il n'y a pas d'hypertrophie des troncs nerveux.

Par ailleurs, ce malade présente une incontinence d'urines.

Examens paracliniques :

L'examen des urines, la radio pulmonaire, la sérologie, l'examen du fond d'œil sont normaux.

La sidérémie est à 96 gammas p. 100, les 17 cétostéroïdes urinaires à 7,5 mg. 0/00 et 8,30 mg./24 h. Test de Thorn : 1.908 éosinophiles au mm3 avant l'injection, 1.492 après. La formule sanguine accuse toujours une nette lymphocytose :

G. R. : 4.250.000

G. B. : 5.400 avec

4 monocytes
45 lymphocytes
37 polynucléaires neutro
14 polynucléaires éosino.

La recherche sur goutte épaisse de trypanosomes est négative. Elle est aussi négative à 6 examens successifs du liquide céphalo-rachidien. L'examen de ce L. C. R. montre d'ailleurs une lymphocytose et une albuminorachie importantes. On y trouve 260 éléments figurés (lym-

phocytose pure) ; chlorures : 7,20 g. 0/00 ; albumine : 1,20 g. 0/00 ; glucose : 0,45 g. 0/00. Benjoin colloïdal : 01 222 22 002 20 000 0.

On examine alors le L.C.R. des citernes de la base : il contient 528 éléments cellulaires et l'on découvre la présence de trypanosomes. Dans le liquide ventriculaire, on trouve 352 éléments cellulaires, mais on ne voit pas de trypanosomes.

L'E.E.G. montre des tracés très anormaux, traduisant l'existence d'une atteinte lésionnelle des formations mésencéphalo-diencéphaliques.

A l'encéphalographie gazeuse, les cavités sont d'un volume sensiblement normal.

Le myélogramme est peu perturbé. La protidémie est à 92 g./l. L'électrophorèse montre une baisse importante de l'albumine et une hausse importante des béta et gamma globulines.

Albumine : 37,5 g. 0/00.

Globulines : alpha 1 : 5,5
alpha 2 : 9
béta : 17,5
gamma : 30,5

La fiche réticulo-endothéliale montre qu'il y a 4 g./l. de gamma euglobulines. La fibrinémie est de 4,80 g. 0/00. Le glucidogramme montre une hausse des gammas et une très légère baisse des alpha 1 et 2 (Alb., 40 ; alpha 1 : 13 ; alpha 2 : 30 ; béta : 28 ; gamma : 25), le lipidogramme, une baisse de la fraction I et une légère baisse de la fraction III avec une hausse importante de la fraction II (I = 9 % ; II = 79 % ; III = 12 %).

La recherche de cryoglobulines est positive +++. L'épreuve de Barr montre une très importante diminution de la vitesse de cheminement des hématies et quelques segmentations du courant sanguin.

Par ailleurs, la réaction de formol gélification est + en 18 h., la recherche d'agglutinines froides est —, la réaction à l'eau distillée est +.

Le malade subira quatre cures d'Arsobal qui sont suivies d'une disparition des signes cliniques et biologiques (3,8 éléments cellulaires dans le L.C.R. à la sortie).

Après la deuxième cure d'Arsobal, la fiche réticulo-endothéliale du sérum étudiée par Vargues montre une augmentation modérée des gamma euglobulines. L'immuno-électrophorèse pratiquée par le Dr Burtin présente une augmentation de la Béta 2 A globuline, mais surtout de la Béta 2 M globuline, importante au point d'évoquer (à la limite) une macroglobulinémie. Il y a une disparition de la cryoglobulinémie, mais non des manifestations inflammatoires, très importantes.

La V.S. reste toujours élevée : 43/66. Le test de Barr, pratiqué à la même époque, se révèle négatif.

En conclusion : *Cryoglobulinémie chez un trypanosomié, disparaissant à la suite d'un traitement arsenical.*

*OBSERVATION Ns* 9. — Madame MOR...

Madame MOR... est âgée de 51 ans. Elle vient de l'hôpital de Dakar et rentre à Michel-Lévy en Décembre 1959.

Histoire de la maladie :

En Septembre 1958, lors d'un pique-nique en brousse aux environs de Dakar, la malade se fait piquer par un insecte. Cette piqûre se traduit sous la forme d'une plaque érythémateuse sur le flanc gauche et est suivie d'asthénie importante et d'accès fébriles à 40°. Peu après, la malade voit ces signes s'accentuer, son caractère se modifier : elle devient irritable et se plaint d'une somnolence diurne. Au moindre choc, elle ressent une douleur accompagnée d'une sensation de faiblesse. Sur les joues, l'hypochondre, le dos, elle voit apparaître des plaques érythémateuses encerclant par un liseré rosé un intervalle de peau saine.

En Juin 1959, elle est vue à l'hôpital de Dakar. A l'examen, elle présente des plaques érythémateuses et un ganglion mou de la taille d'une olive sous chaque aisselle. L'examen des différents appareils ne décèle rien d'anormal, sauf un gros foie, débordant de 4 travers de doigt, non douloureux.

Les examens de sang et d'urines sont normaux. La formule sanguine met en évidence une augmentation des monocytes : 3.880.000 G. R. 7.600 G.B. avec : 39 polynucléaires neutrophiles, 2 basophiles, 34 lymphocytes et 25 monocytes. La V.S. est à 28/49. L'électrophorèse montre une augmentation des alpha 2, béta et gamma globulines. La recherche des cryoglobulines n'est pas effectuée.

A l'examen du L.C.R., on trouve 68 éléments (lymphocytes) et on découvre des trypanosomes. Le BW est négatif.

Benjoin colloïdal : 22 222 22 211 00 000 0.

La malade subit alors trois injections de 3 cc. 5 d'Arsobal. Il y a disparition des clochers thermiques, de la tendance au sommeil, du signe de Kerandel et des éléments cutanés.

En Décembre 1959, elle est hospitalisée à Michel-Lévy. Elle ne se plaint de rien. L'examen des différents appareils est strictement normal. L'E.C.G. est normal. Le L.C.R. s'est normalisé : 2 éléments, 0,30 g. d'albumine. Benjoin colloïdal : 00001 22200 00000 0.

Hémogramme : 3.800.000 G.R., 5,600 G.B. avec 63 lymphocytes, 1 monocyte, 35 polynucléaires neutrophiles, 1 éosinophile (lymphocytose nette). La V.S. est à 15/38.

Electrophorèse : Albumine, 45 % ; Globuline alpha 1 : 6 ; alpha 2 : 14,5 ; béta : 16 ; gamma : 18,5.

La recherche des cryoglobulines est légèrement positive.

A l'examen du fond d'œil, la papille a un bord très flou, sans œdème. Les veines sont dilatées. La T.A.R. est à 40.

Le test de Barr est négatif.

En conclusion : *Cryoglobulinémie résiduelle chez une femme convalescente de trypanosomiase.*

*OBSERVATION N° 10. — SOU...*

Monsieur SOU... est un gendarme de 55 ans qui présente une albuminurie importante permanente, dont le début remonte à une douzaine d'années. Il accuse, par ailleurs, une légère baisse de l'état général, de l'anorexie, un amaigrissement notable, un endolorissement lombaire.

— *A l'examen :* Son état général est médiocre, son teint jaune paille. Il existe un œdème discret, blanc, mou, prenant le godet, indolore, intéressant les deux jambes. Les conjonctives sont pâles.

*Appareil cardiovasculaire :* Il existe un léger souffle systolique perçu à la base et à la pointe, sans irradiation. Pouls : 90 — T.A. 14/6.

*Appareil uro-génital :* Les fosses lombaires sont normales, il n'y a pas de points uretéraux douloureux. L'hypogastre est indolore. Au toucher rectal, la prostate est de consistance normale, non bosselée. L'examen des autres appareils est normal.

Examens paracliniques :

1° - *Bilan urinaire :*

Le volume urinaire est de 1 l. 500 par jour. Les nombreux dosages d'albumine dans les urines s'échelonnent entre 4 g. et 35 g. 0/00. Il n'y a pas de sucre, l'urée est à 11 g./l., les chlorures à 1,25 g./l. Le culot de centrifugation est minime. Il y a 418 hématies/minute. L'élimination de la P.S.P. se fait à 50 %. L'urographie est normale. La recherche de l'albumose de Bence Jones est négative, comme celle des corps bi-réfringents. L'électrophorèse des protéines urinaires montre qu'elles sont à peu près uniquement constituées de gamma globulines.

2° - *Bilan osseux :*

L'examen radiologique du crâne montre de nombreuses petites lacunes régulières au niveau de la voûte. Sur les deux humérus, il existe une importante réaction périostée, de même que sur le radius, sur les crêtes iliaques, les trochanters et les tibias.

3° - *Bilan sanguin :*

L'azotémie est à 0,55 g. Le cholestérol total est à 1,68 g., estérifié à 0,79. — L'hémogramme décèle une anémie normochrome et un taux élevé de réticulocytes (26 pour 1.000 hématies) :

G.R. : 3.100.000. - G.B. : 4.600 avec 24 lymphocytes, 6 monocytes, 64 polynucléaires neutrophiles, 6 éosinophiles. Il y a 270.000 plaquettes. Le

temps de saignement est de 6 minutes, le temps de coagulation de 6 min. 30. Le myélogramme met en évidence de très nombreux plasmocytes d'âge varié. Le pourcentage peut être estimé de 12 à 50 % suivant les zones de frottis. Il existe également un nombre élevé de mégacaryocytes et un certain degré d'érythroblastose. La V.S. est à 26/54.

$$\text{Transaminases : } \frac{\text{SGOT}}{\text{SGPT}} = \frac{8}{9} = 0{,}9$$

La calcémie est de 96 mg. 0/00, la phosphorémie de 42 mg. 0/00.

Phosphatases acides : 6 unités Plumel. Phosphatases alcalines : 5 unités Bodansky. La protidémie est de 75 g. 0/00. Il y a, à l'électrophorèse, une baisse de l'albumine et des bétaglobulines, une hausse des alpha (1 et 2) et gamma globulines. (Albumine, 50 ; alpha 1 : 8 ; alpha 2 : 11,5 ; béta : 7,5 ; gamma : 23) $\frac{A}{G} = 1$. Lipidémie : 9 g. 0/00. Glucidogramme : très forte augmentation de la fraction alpha 1. Les fractions alpha 2 et gamma sont très diminuées (Alb. : 8 ; alpha 1 : 43 ; alpha 2 : 27 ; béta : 12,5 ; gamma : 9,5).

La recherche de cryoglobulines a été positive par deux fois, puis s'est négativée. (A noter à ce moment-là un traitement au cortancyl lors de la recherche). Le test de Coombs pendant la période de cryoglobulinémie était négatif. Le fond d'œil est normal.

Imuno-Electrophorèse (pratiquée par le Dr Burtin) : Présence de gamma globulines anormales de mobilité lente avec diminution des autres gamma globulines, grande diminution de la béta 2 A globuline, augmentation de certaines alpha 2 globulines. Conclusion : image très évocatrice d'une myélomatose.

L'aspect peu perturbé de l'électrophorèse sur papier peut s'expliquer par le fait que la protéine myéolomateuse sécrétée par les plasmocytes anormaux est éliminée par le rein.

Le signe de Barr est négatif. La recherche des cryoglobulines dans les urines a toujours été négative, comme la réaction à l'eau distillée. L'anémie, la plasmocytose médullaire, les lacunes osseuses, l'albuminurie sont en faveur d'une maladie de Kahler.

En conclusion : *Cryoglobulinémie transitoire au cours d'une myélomatose à symptomatologie rénale.*

*OBSERVATION N°* 11. — VEN...

(*Observation recueillie par le Dr Fouchet, à Magenda*).

Sujet de 29 ans, de race Antandroy, présentant une splénomégalie datant de l'enfance.

*Antécédents :* On ne relève ni hématurie, ni ictère, mais il aurait récemment maigri.

*Examen :* Sujet œdématié (50 kgs pour 1 m. 68). L'examen somatique montre une splénomégalie atteignant l'ombilic, régulière, mobile, non douloureuse. Le foie est dans ses limites. Les conjonctives sont pâles mais non ictériques. Il existe une lame d'ascite. La ponction biopsie montre une cirrhose de type post-nécrotique. La V.S. est à 130 à la première heure.

L'hémogramme montre une anémie discrète à 3.800.000 G.R. Le myélogramme est sensiblement normal.

L'électrophorèse sur papier donne les résultats suivants : Alb. : 50 % ; globuline alpha 1 : 3,2 % ; béta : 3,5 % ; gamma : 43,3 %.

La fiche réticulo-endothéliale étudiée par Vargues donne un taux de gamma euglobuline d'environ 15 g./l. Le phénomène de cryoprécipitation est très net.

Une analyse par ultra-centrifugation a été faite dans les laboratoires du Professeur Wurmser et a donné :

| | | |
|---|---|---|
| S1 = | 3,8 unités Svedberg | 40 % (Albumine) |
| S2 = | 5,9 » » | 46 % (Globuline) |
| S3 = | 12,05 » » | 12 % (Macroglobuline I) |
| S4 = | 22 » » | 2 % (Macroglobuline II). |

L'ultracentrifugation n'a été faite que sur dilution au 1/5.

En résumé : *Cirrhose tropicale de type past nécrotiqué avec splénomégalie, macroglobulinémie modérée et cryoprécipitation.*

*OBSERVATION N° 12. — M. CHAP...*

(*Recueillie dans le Service de Clinique Thérapeutique du Professeur Olmer et communiquée par le Docteur Mangin*).

Asthénie et amaigrissement modérés chez un ulcéreux ancien. Découverte par des examens systématiques d'une macroglobulinémie et d'une lymphoréticulose médullaire.

M. CHAP..., 63 ans, présente depuis la fin de l'année 1959 une asthénie peu intense, des légers œdèmes des membres inférieurs et quelques crampes nocturnes dans les mollets. Il signale des épistaxis légères et un saignement des gencives au brossage des dents depuis plusieurs mois.

L'histoire de ce malade est dominée par un long passé de douleurs digestives en rapport avec un ulcus bulbaire connu depuis 1951.

— *A l'examen,* on ne constate aucune anomalie en dehors d'une pâleur discrète et d'une hépatomégalie modérée : le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

Les examens radiologiques systématiques du thorax et du squelette sont normaux.

Les *examens biologiques* permettent d'affirmer le diagnostic de macroglobulinémie. — V.S. : 140/147. Test de Sia positif. Formol leucogel réaction positique en quelques minutes. Mac Lagan supérieur à 20 U.M.L. Protidémie 100 g. 0/00 avec rapport A/G = 0,50.

A l'électrophorèse sur papier : Albumine : 32 ; globuline alpha 1 : 4 ; alpha 2 : 3 ; béta : 6 et gamma : 55.

Sur le glucidogramme : tache P.A.S. positive au niveau des gamma globulines. Signalons comme particularités biologiques la présence abondante de cryoglobulines et celle d'une protéinurie thermosoluble de Bence Jones.

*Les autres examens :* Azotémie, glycémie, culot urinaire sont normaux. La cholestérolémie totale est à 1,50, le cholestérol estérifié à 0,85, le BW est négatif.

La présence de macroglobulines est confirmée par l'immuno-électrophorèse (Professeur Hartmann) qui montre une légère précipitation en arrière du réservoir de départ et une ligne nettement accusée de béta 2 M globuline. L'ultracentrifugation met en évidence 4 constituants :

| | 2/7 | 2/11 | 1/16 | |
|---|---|---|---|---|
| S1 ..... | 3,15 | 3,5 | 4,1 | 70 % |
| S2 ..... | 5,4 | 6 | 6,3 | 18 % |
| S3 ..... | 13 | 14 | 15 | 11 % |
| S4 ..... | 19,5 | traces | 24 | 1 % |

*Les examens hématologiques montrent :*

Des tests d'hémostase normaux (temps de saignement, de coagulation, numération des plaquettes, rétraction du caillot, taux de prothrombine) à l'exception d'un signe du lacet faiblement positif et d'un thrombélastogramme légèrement perturbé : R = 21 mm., K = 15,5 mm. et a = 36,5 mm.

Un nombre très légèrement abaissé de globules rouges (entre 3,8 et 4 millions) avec un taux normal d'hémoglobine — le nombre des leucocytes est normal, sans modification à la formule.

Les myélogrammes ont montré : Série granuleuse, 33 % ; série rouge, 10 %, avec 50 % l'éléments lymphoïdes ,dont 47 % de lymphocytes jeunes et 7 % d'éléments réticulaires, dont 1 % de plasmocytes.

L'étalement est riche et hétérogène : il existe des champs presque exclusivement myéloïdes, d'autres purement lymphoréticulaires. Les mégacarryocytes sont nombreux.

En conclusion : *Il s'agit d'une cryoglobulinémie au cours d'une macroglobulinémie certaine en raison des anomalies protéiques et médullaires. Les manifestations cliniques sont discrètes, peut-être en raison du caractère récent des troubles.*

## CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

### Le sexe.

Il paraît indifférent dans les cryoglobulinémies.

### La race.

Sur 12 observations, nous avons 4 malades de race noire. En effet, la fréquence en Afrique Noire des hypergammaeuglobulinémies essentielles ou secondaires (trypanosomiases, splénomégalies, cirrhoses) explique la proportion relativement élevée de sérums cryoprécipitables chez le noir africain mais qui ne s'accompagne pas de signes cliniques d'intolérance au froid, et pour cause.

### L'âge.

D'après Croizat, la cryoglobulinémie n'apparaîtrait que dans la 2e partie de la vie (46 à 76 ans dans les cas de Croizat, 33 à 77 ans dans ceux de Gaddy et Powel). Or, sur 12 observations, nous avons 8 malades de moins de 40 ans (ce qui s'explique par le recrutement de l'Hôpital Militaire Michel-Lévy). Ainsi, l'âge paraîtrait également indifférent.

### Les circonstances d'apparition.

Nous avons fait 51 recherches de cryoglobulines chez des malades dont l'examen clinique, les troubles vasomoteurs, les examens biologiques (V.S. élevée, hyper gamma euglobulinémie) nous orientaient vers cette possibilité.

Les circonstances d'apparition de nos 12 cryoglobulinémies sont :

— Une maladie de Kahler.
— Une maladie de Waldenström.
— Deux trypanosomiases.
— Un paludisme.
— Une hépatite ictérigène.
— Une cirrhose tropicale avec splénomégalie et macroglobulinémie
— Un ictère hémolytique.
— 4 formes primitives dont :
    — 3 se manifestant par un Syndrome de Raynaud.
    — 1 se manifestant par un érythème bulleux.

| Nom | Age | Circonstances étiologiques associées | Manifestations | | | Ophtalmo | | Signes Biologiques | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Cutanéo-muqueuses | Viscérales | Froid | F.O. | Barr | V.S. | Tr. protéiques | Hématologie |
| 1 Bir... | 36 | Erythème bulleux polymorphe | Erythème bulleux | Acroparesthésies | + | N | + | 10/26 | $\gamma$ = 26 % | Plaquettopénie |
| 2 Lou... | 21 | S. de Raynaud | 0 | Goître thyroïdien | + | N | — | 3/10 | | N |
| 3 Dio... | 30 | Ictère hémolytique | Ictère | S. pulmonaire | | N | + | 10/24 | $\gamma$ = 24 % | Anémie Réticulocytose |
| 4 Con... | 21 | Paludisme | 0 | 0 | | | | 9/24 | N | N |
| 5 Roq... | 21 | Hépatite ictérigène | Ictère | 0 | | | | 41/65 | $\gamma$ ↑ | N |
| 6 Sab... | 56 | S. de Raynaud - Glycosurie - | 0 | 0 | +++ | N | + | 2/4 | | N |
| 7 Ben | 38 | S. de Raynaud | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 Dab... | 21 | Trypanosomiase | 0 | Hyperesthésie ostéo-tendineuse | | N | + | 25/51 | $\gamma$ = 30,5 % Macroglob. | Lymphocytose |
| 9 Mor... | 51 | Trypanosomiase | 0 | | | Papille floue | — | 15/38 | $\gamma$ = 18,5 % | Monocytose sang. |
| 10 Sou... | 55 | Maladie de Kahler | 0 | Lacunes craniennes Albuminurie | | N | + | 26/54 | $\gamma$ = 23 % | Anémie Plasmocytose méd. |
| 11 Ven... | 29 | Cirrhose | 0 | Splénomégalie | | | | 130 | $\gamma$ = 43,3 % Macroglob. | N |
| 12 Cha... | 63 | Maladie de Waldenström | 0 | Hépatomégalie discrète | | | | 140/147 | $\gamma$ = 55 % Macroglob. | Lymphocytose médullaire |

Il faut distinguer les cryoglobulinémies dites essentielles ou primitives dont l'étiologie ne peut être retrouvée (24 cas dans la littérature) et les cryoglobulinémies secondaires survenant lors d'une maladie déterminée (Tableau III) telles que :

— *Les affections malignes:* — Le myélome multiple vient en premier lieu. Il représente le quart des observations de cryoglobulinémies secondaires : 4 cas pour 120 plasmocytomes étudiés par Creyssel. Polonowski trouve 4 fois une cryoglobulinémie sur 60 cas de Maladie de Kahler.

— La maladie de Waldenström : 3 cas pour 22 macroglobulinémies étudiées par Creyssel.

— La leucémie lymphoïde (Craig - Schwartz), le lymphosarcome, le réticulosarcome, la maladie de Hodgkin, les épithéliomas.

— *Les affections parasitaires et inflammatoires :*

— Le Kala-Azar.

— La trypanosomiase (Collomb). Bergot trouve 8 fois une cryoglobuline chez 9 trypanosomiés.

— Le paludisme. Sur 12 cas de paludisme chez l'enfant, Charmot la met 2 fois en évidence.

— Les endocardites bactériennes (Dreyfus et Librach).

— Les affections du couple spléno-hépatique. Hépatites ictérigènes, exceptionnellement cirrhoses (Griffiths. Splénomégalie.

— Les collagénoses : périartérite (Butler, Lepow), lupus érythémateux (Rasponi), sclérodermie.

— Les affections diverses : coronarites, néphropathies, anémies hémolytiques (Girard).

— Les anémies drépanocytaires à forme douloureuse. Charmot trouve 7 fois une cryoglobulinémie chez 11 malades présentant des crises douloureuses, mais chez 4 malades n'ayant jamais eu de douleurs, la recherche fut négative.

Toutes ces maladies s'accompagnent d'une dysprotéinémie avec parfois macroglobulinémie de type réactionnel. La cryoprécipitation est une des anomalies protidiques de ces sérums mise en évidence par une des diverses techniques d'exploration des protéines.

TABLEAU III

**Des observations de cryoglobulinémies relevées dans la littérature**

| | |
|---|---|
| Cryoglobulinémies essentielles | 24 |
| Myélome multiple | 44 |
| Macroglobulinémies | 15 |
| Leucémies lymphoïdes | 9 |
| Lymphosarcome | 1 |
| Réticulosarcome | 3 |
| Lymphoréticulosarcome | 3 |
| Leucose aleucémique à plasmocytes | 2 |
| Maladie de Hodgkin | 1 |
| Maladie de Vaquez | 1 |
| Cancers : sein, pancréas, rectum | 3 |
| Kala-Azar | 21 |
| Trypanosomiase humaine africaine | 9 |
| Paludisme | 3 |
| Périartérite noueuse | 3 |
| Lupus érythémateux disséminé | 1 |
| Affections articulaires rhumatismales | 4 |
| Affections du couple hépato-splénique | 22 |
| Syphilis + Nicolas-Favre | 1 |
| Affections pulmonaires diverses | 6 |
| Affections cardio-vasculaires | 24 |
| Anémies hémolytiques aiguës | 2 |
| Anémie drépanocytaire avec crises douloureuses | 7 |
| Néphrite chronique | 5 |
| Brucellose - Colite ulcéreuse - Diabète - Maladie d'Addison | 5 |
| *Total* | 221 |

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

Elles sont très variables et peuvent même manquer complètement. Ce sont des troubles cutanéo-muqueux et des troubles viscéraux.

### Les troubles cutanéo-muqueux.

Ils sont à type de troubles circulatoires périphériques, de syndrome de Raynaud, plus ou moins complet : 3 cas parmi nos 12 malades, dont un nettement déclenché par l'action du froid. Fayolle désigne ces troubles sous le nom d'acromélose a frigore.

On a décrit aussi des troubles trophiques, des ulcérations nécrotiques des oreilles et des pieds, des ecchymoses, des hémorragies muqueuses, des purpuras, des éruptions cutanées à type d'urticaire, d'éruptions bulleuses, de zone d'hyperpigmentation. Ces troubles peuvent ne pas être influencés par la température ambiante, mais la plupart du temps, ils sont déclenchés ou nettement aggravés par le froid et s'atténuent avec la chaleur.

Croizat recherche les indices oscillométriques de ses malades présentant une cryoglobulinémie avant et après un bain froid. Il note une diminution voisine de moitié de cet index.

### Les troubles viscéraux.

Il est difficile ici de faire la part de la cryoglobulinemie et celle de la maladie causale. On a décrit :

— des manifestations rénales (azotémie, albuminurie). On n'a par ailleurs jamais pu mettre en évidence de cryoglobulinémie dans les néphropathies à frigore.

— des manifestations digestives (hémorragies digestives, diarrhée après absorption de liquide glacé), pulmonaires, hépatiques...

— des manifestations neurologiques : des polynévrites (Garcin) qui peuvent entrer dans le cadre des « neuropathies dysglobulinémiques » de Larcan et Scheiff, des hémorragies cérébrales, de la surdité et surtout des troubles oculaires. Ces derniers se manifestent par des lésions du fond d'œil (étudiées par Paufique) à type de thrombose veineuse, d'hémorragies, de rétinite ponctuée qui paraissent être la conséquence de la dysprotéinémie et non de la seule cryoprécipitation.

Ces troubles oculaires se manifestent également par des modifications de la circulation dans les vaisseaux de la conjonctive sous l'action du froid objectivées par le test de Barr : on place sur la paupière du malade un cube de glace pendant 5 minutes, puis on regarde à la lampe à fente les vaisseaux de la conjonctive. Quand le test est positif, il se produit un ralentissement de la circulation, une fragmentation de la colonne sanguine.

Si, chez 8 de nos malades, nous avons trouvé 7 fois un fond d'œil normal, nous avons trouvé par contre 5 fois sur 7 un test de Barr positif, alors que, recherché sur 50 témoins, il fut toujours négatif, faisant ainsi la preuve de sa grande valeur.

En conclusion, parmi les manifestations cliniques de cryoglobulinémie, il faut surtout retenir les manifestations circulatoires périphériques, l'intolérance au froid et le test de Barr.

## DONNEES BIOLOGIQUES

La *vitesse de sédimentation* est classiquement toujours augmentée. Croizat pense qu'il est inutile de chercher une cryoglobulinémie chez un malade ayant une V.S. normale ou inférieure à 30 mm./h. Or, chez 8 de nos malades, nous n'en avons eu que 3 avec une V.S. supérieure à 30 mm. pendant la première heure.

Les *troubles humoraux*, fréquemment associés à la présence d'une cryoglobulinémie, sont :

— une anémie, en rapport avec la maladie causale et non avec le phénomène physique de cryoprécipitation.

— une thrombopénie (chez 1 de nos malades).

— à l'électrophorèse des protéines plasmatiques, une augmentation des gamma globulines (très nette dans 7 de nos observations).

L'association de cryoglobulinémie et d'anticorps sériques, fréquemment décrite, n'a pas été recherchée systématiquement.

## CONSIDERATIONS PATHOGENIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le pouvoir pathogène de la cryoglobuline.

En premier lieu, on a pensé que les troubles circulatoires périphériques seraient dus à la précipitation de cette globuline dans les capillaires exposés au froid. Il y aurait alors des phénomènes d'oblitération, puis de diapédèse.

Actuellement, on identifierait certaines des manifestations pathologiques à des réactions de sensibilisation de l'organisme vis-à-vis de cette protéine anormale lorsqu'un refroidissement périphérique la précipite.

L'apparition de cette protéine dans le plasma au cours d'une maladie déterminée est, au même titre que l'élévation des gamma globulines, une manifestation de déséquilibre protidique qui peut disparaître en même temps que les symptômes cliniques et biologiques après un traitement spécifique (par exemple après une cure arsenicale dans une de nos observations de trypanosomiase).

Les affections parasitaires et infectieuses au cours desquelles on rencontre une cryoglobulinémie sont la plupart caractérisées par un hyperfonctionnement du système réticulo-endothélial (paludisme, Kala-Azar, trypanosomiase, Maladie d'Osler) et les auteurs sont d'accord pour penser que la cryoglobuline est élaborée par les plasmocytes comme les gamma globulines. De même dans le myélome multiple, la maladie de Waldenström, la cryoglobuline serait produite par des cellules d'origine réticulaire qui prolifèrent dans ces affections et secrètent des globulines probablement anormales.

En conclusion :

Le phénomène physique de la cryoprécipitation d'une globuline sérique ne constitue pas une entité nosologique. C'est un moyen d'étude des protéines sériques comme l'électrophorèse ou la fiche réticulo-endothéliale. Il se rencontre dans de nombreuses dysprotéinémies : maladies de Waldenström, de Kahler, hypergamma euglobulinémies infectieuses ou parasitaires.

Dans une minorité de cas, l'étiologie en est inconnue. Il s'agit souvent de sujets de plus de 40 ans chez lesquels la cryoglobuline a été recherchée à l'occasion de troubles d'intolérance au froid (syndrome de Raynaud). Il n'y a pas de perturbations importantes de l'équilibre protidique. L'évolution en est bénigne et chronique. Cette forme, qui a peut-être une certaine autonomie, est dite « primitive ».

# CONCLUSIONS

La cryoprécipitation est un phénomène physique anormal que peuvent présenter certaines protéines sériques. La fraction qui précipite est habituellement une gamma euglobuline, parfois une protéine anormale (protéine myélomateuse, par exemple). Son poids moléculaire est tantôt celui des gamma globulines, tantôt celui des macroglobulines. La cryoprécipitation se rencontre aussi dans de nombreuses dysprotéinémies. Il est permis de penser que les globulines cryoprécipitables comme les gamma globulines ou les Béta 2 globulines proviennent de cellules à fonction plasmocytaire.

*Les cryoglobulines* se rencontrent :

— dans les proliférations de cellules de type plasmocytaire, le myélome multiple par exemple. On peut, sans doute, en rapprocher la maladie de Waldenström ;

— dans les réactions plasmocytaires de type inflammatoire, secondaires à une maladie aiguë ou chronique d'étiologie connue ou imprécise et s'accompagnant généralement d'une hyper gamma euglobulinémie.

Cependant, il existe des observations de cryoglobulinémies primitives sans modifications cytologiques nettes du myélogramme et sans perturbation protidique importante.

Souvent, il n'y a pas de signes cliniques attribuables à la présence dans le sérum d'une fraction cryoprécipitable découverte par une recherche systématique. Les troubles pouvant être rattachés à la cryoglobulinémie doivent répondre au critère clinique de l'intolérance du malade au refroidissement.

Ce sont le plus souvent des phénomènes vaso-moteurs des extrémités à type de syndrome de Raynaud, plus rarement du purpura, des hémorragies ou des manifestations cutanées évoquant un mécanisme allergique.

Nos 12 observations concernent : une maladie de Kahler, une maladie de Waldenström, 2 trypanosomiases, un paludisme, une hépatite ictérigène, une cirrhose tropicale, un ictère hémolytique, 4 formes primitives dont 3 se manifestent sous forme d'un syndrome de Raynaud et 1 par un érythème bulleux polymorphe.

Sur ces 12 malades, 4 présentaient des phénomènes d'intolérance au froid.

Nous soulignons la valeur du signe de Barr : ralentissement ou arrêt de la circulation dans les vaisseaux de la conjonctive après application d'un cube de glace pendant 5 minutes sur la paupière du malade.

L'existence chez un malade de manifestations morbides pouvant être rattachées à la présence d'une cryoglobuline offre un exemple d'une protéine devenant pathogène pour l'organisme qui l'a élaborée.

Lu et approuvé
*Le Président du Jury :*
J. OLMER

Vu et approuvé
*Le Doyen :*
G. MORIN

Vu et permis d'imprimer
Aix, le 20 Décembre 1959
*Le Recteur :* J. BLACHE.

# BIBLIOGRAPHIE


ABRAMS A., COHEN P.-P., MEYER O.-O. — The Physical properties of a cryoglobulin obtained from lymph. nodes and serum in a case of lymphosarcome.
**J. Biol. Chem.**, 1949 - 181 - 237, 245.

ALLEN E.-V., BARKER N.W., HINES E.-K. — Peripheral Vascular Diseases.
1 Vol. Saunders éd., Philadelphie - 1955 - 96/98 - 467

ATLAS D.-H., GORDON L., BUNATA J. — A note on the use of the Kagan Falling drop proteinometer.
**Amer. J. Clin. - Path.** (tech. suppl.), 1943 - 7 - 21 ; 26.

AVOGADRO P., NADIN C. — Sulle macroglobulinemie emorragiche. Osservazione di macroglobulinemia emmorragica con emogelificazione associata a cirrosi volgare del fegato. Dati clinici e riscontro anatomo patologico, p. 499, 523

BAGRATUNI L. — Plasma proteins and cryoglobulins in anarthritic rheumatoïd disease.
**Ann. Rheum. Dis. Lond.**, 16 - 1957, p. 104, 10.

BARR D.-P., ENGLE R.-L., RUSS E.-M. — Cryoglobulinemia : a case report.
**Ann. Int. Med.**, Baltimore, 1957 - 47/6, p 1225, 34.

BARR D.-P., READER G.-G., WHEELER C.-H. — Cryoglobulinemia : Report of two cases with discussion of clinical manifestations, incidence and significance.
**Ann. Int. Med.** - 1950. 32 - 6, 29.

BERGOT ET BASCOULERGUE. — Influence de l'alimentation sur la dysprotéinie de l'Africain.
**VI^e Congrès de Médecine Tropicale, Lisbonne** - Sept. 1958

BERGOT J., CHARMOT G., DEPOUX R., ORIO J., RAVISSE P., REYNAUD R. et VARGUES R. — Recherches cliniques sur les gamma euglobulines.
**Pathologie et Biologie** - 23/24 - Déc. 1958, p. 1.883, 1.902.

BERNARD J., INCEMAN S., ZARA M., CHRISTOL D. — La dysglobulinémie maligne hémorragipare.
**Revue d'Hématologie** - 1952 - 7 - 264, 295

BERNARD J., SELIGMANN M. — Myélomes et dysglobulinémies.
**Revue du Praticien**, 1959 - 16 - 1.717, 20.

BIANCHI V., GIAMPALMO A., MARMONT A. — Contributo alla conocenza della gelificazione plasmatica a frigore e della plasmocitose aleucemica con emogelificazione (gel plasmocitosi).
**Minema Med.**, 2 suppl., 1949 - 101, 136.

BLADES A.-N. — Cryoglobulinemia in multiple myelomatosis.
**British Med. J.**, 1951 - 1 - 169, 171.

BOHROD M.-G — Plasmocytosis and cryoglobulinemia in cancer.
J.A.M.îi., 1957- 164/1 - p. 18, 21.

BONSDORFF B., VON GROTH H., PACKALEN T. — On the presence of a heigh molecular cristallisable protein in blood serum in myeloma.
**Folia Haemat**, 1938 - 59 - 184, 207.

BOUDIN G., BARBIZET J., DALLOZ J.-C. — Cryoglobulinémie et lympho-réticulo sarcome. Observation d'un cas avec purpura nécrotique, syndrome de RAYNAUD, parotidite et névrite multiple (d'origine anoxique).
**Presse Médicale**, 1959 - 67/15 - 594, 597.

BRAUMAN J , DRUET R. et Coll. — Myélome à cryoglobuline spontanément cristallisable.
**Acta Clin. Belg.**, 1953 - 11 (6) - p. 518, 539.

BRAUMAN J., GREGOIRE F., LAMBERT P.-P., KLEINTHENS F., DANIS P. — Myélome multiple avec cryoglobuline. Etude clinique et physiologique.
**Acta Clin. Belg.**, 1953 - 8 - 333, 347.

BRAUMSTEINER H., FALKNER R., NEUMAYER A., PAKESCH F — Makromolekulare kryoglobulinamine.
**Kli. Wschr.**, 1954 - 31/32 - 722.

BROMBERG, SZNEK S. et Coll. — O Makro - I Kryoglubolunemii.
**Arch. Med. Wewn.**, 1957 - 27/8 - 1.105, 1.117.
Polskie.

BUTLER K.-R., PALMER J.-A. — Cryoglobulinaemia in polyarteritis nodosa with gangrene of extremities.
**Can. Med. A. J.**, 1955 - 72 - 686, 688.

CABLE J.-V. — DENNIS P.-M., MATTINGLEY J. — Essential cryoglobolinaemia ; report of a case.
**New Zealand Med. J.**, 1958 - 57 - 236, 242.

CHARMOT G. — Les macroglobulinémies.
**Marseille Médical**, 1959 - 3 - 125

CHARMOT G., ANDRE L.-J. — Les cryoglobulines.
**Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques**, déc. 1959 - Tome IV - 1.060.

CHARMOT G., GUIDICELLI P. — Intérêt clinique des perturbations de l'équilibre protidique en pathologie tropicale.
**Médecine Tropicale**, 1953 - 13 - 6.

CHARMOT G., LAPLANE L.-J., ANDRE J., FERRAND. — Cryoglobulinémie essentielle avec érythème polymorphe et acroparesthésie.
**Presse Médicale**, 67 - 52 - 7 nov. 1959 - 1939.

CHATAGNON C , HIRSCHBEIN L., CHATAGNON P. — A propos des euglobulines et cryoglobulines d'un sérum pathologique.
**Bull. Soc. Chim. Biol.**, 1957 - 65 - 577, 592.

COLLOMB H., SALLES P. — Du rôle possible des facteurs humoraux (cryoglobulines) dans la pathogénie de certaines manifestations nerveuses de la trypanosomiase humaine africaine, des atteintes périphériques en particulier.
**Bull. Soc. Path. Exot.**, 1958 - 51/62 - 177, 180.

CONN H.-O. — Acute hemolytic anaemia, cryoglobulinemia and cold agglutination. Report of a case.
**New England, J. Med.**, 1955 - 253 - 1.011.

CRAIG A.-B., WATERHOUSE C., YOUNG L. — Auto immune hemo-

lytic disease and cryoglobulinemia associated with lymphatic leukemia.
**Am. J. Med.**, 1952 - 13 - 793, 804.

CREYSSE L., Mlle GILLE, Mlle COULON, MOREL. — Etude statistique de quelques caractères des protéines sanguines et urinaires au cours du myélome multiple.
**Bull. Soc. Chim. Biol.**, 1958 - 40 - 469.

CREYSSEL, FINE, GROULADE, MOREL. — Etude biochimique de 12 cas de cryoglobulinémie.
**Lyon Médical**, 29 nov. 1959.

CROIZAT, REVOL, CREYSSEL, ARNAUD, ROYER, TAINE, MOULIN. — A propos de 7 observations de cryoglobulinémie.
**Lyon Médical**, 2 août 1959 - 155.

GUGUDDA E. — Plasmocitoma con crioglobulinemia e trombosi arteriose e venose multiple.
**Minerva Medica P. Scientifica**, 1952 - 43/2 - 205.

DAGNALL P. — A crystalline human plasma precipitate.
**Klein - Chin - icta - Amst.**, 1957 - 2 - 173, 178.

DANNIS P., BRAUMANN J., COPPEZ P — Les lésions du F. O. au cours de certaines hyperprotéinémies (myélomes à cryoglobulines, macroglobulinémies).
**Acta - Ophtalmologica**, 1955 - 33 1 - 33, 52.

DELBARRE F. — Recherches biochimiques sur la maladie de Khaler.
**Sem. Hôp. Paris**, 1949 - 64 - 2.687, 2.698.

DELBARRE F. — Le myélome multiple des os. Etude clinique et biologique.
**Thèse**, Paris - 1951 - 34.

DEMULDER R. — Dysprotéinémie maligne hémorragipare et cryoglobulinémie.
**Acta Clin. Belg.**, 1956 - 11 (6) - 555, 562

DOMZ CA., FEIGIN. — Cryoglobulinemia ; rationale and resultats of bishydroxycoumarin (dicumarol), therapy.
AMA - Arcg. Int. Méd., 1957 - 100 (3) - 471, 473.

DONDERS PC. — Clinical demonstrations : ophtalmological, phenomena in Waldenstrom disease with cryoglobulinemia.
**Ophtalmologica**, 1958 - 135/4 - 324, 326.

DREYFUSS F., LIBRACH G. — Cold precipitable serum globulins cold fractions, cryoglobulins) in subacute bacterial andocarditiis.
**J. Biol. Clin. Méd.**, 1952 - 40 - 489.

DREYFUSS F. — The significance of cold precipitable globulins (cold fractions, cryoglobulins) in the serum.
**Acta - Med. Orient.**, 1953 - 12 - 319, 325.

DUPERRAT B. — Manifestations cutanées de la cryoglobulinémie.
**Arch. Belg. Derm. Syph.**, 1957 - 13/4 - 310, 320.

DUPERRAT B., IZARD. — Cryoglobulinémie essentielle.
**Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.**, 1956 - 63/5 - 456, 459.

DUSTIN J.-P. — Isolement d'une cryoglobuline dans un sang myélomateux.
**Arch. Internat. Physiol.**, 1953 - 61 - 256.

DUSTIN J.-P., LEONIS J. — Cryoglobuline avec myélome multiple.
**Expér. Med.- And Surg.**, 1954 - 12 - 192, 199.

ELLIS R.-A., KLOTZ J. — Cryoglobulinemia
**A.M.A. - Arch. Opht.**, 1956 - 55 4 - 583, 584.

ELLIS R.-A. — Central rétinal artery oclusion associated with cryoglobulinemia.
**A.M.A. - Arch. Opht.** - 1957 - 57/3 - 327, 334.

EMRICH R., LINKE H., TRENCKMANN H., SCHULTZE H.-E. — Kryoglobulinämien.
**Acta - Haemat - Basel**, 1957 - 18 (3) - 191, 204. â

ENGLE R.-L., BARR D.-P. — Multiple myeloma treated with A.C.T.H.
**Second Clinical. C.T.H. Conférence**, Vol. II (Therapeutics), 1 vol., Bakiston - Comp. Ed. N.-Y. - 1 - 1951, p. 209.

ENGLE R.-L. — Cryoglobulinemia, macroglobulinemia, and the aminoaciduria which is sometimes associated with multiple myeloma.
**J. Mount. Sinaï Hosp.**, N.-Y., 1956 - 25 - 193, 199.

FAUVERT R., HARTMANN L., MALLARME J., BOIVIN D. — Renseignements fournis par l'étude quantitative et qualitative des protéines sériques au cours de 85 cas de maladie de Kahler.
**Revue du Praticien**, 1959 - 16 - 1.479, 1.764.

FAYOLLE J. — Les plasmocytoses malignes dermotropes.
**Thèse Médecine Lyon**, 1957 - 35.

FELDAKER M., PERRY H.-C., HANLON D. — Dermatologie manifestations associated with cryoglobulinemia.
**Arch. Dermaé. and Syph.**, 1956 - 73/4 - 325, 335

FIRKIN B.-G. — Essential cryoglobulinemia.
**Ann. J. Med.**, 1958 - 6 - 974, 980.

FITZGERALD O., CANTWELL D., MAC CARTHYE E. — Yhe occurence and possible significance off cryoglobulinaemia. In multiple myelomatosis.
**Irish. J. Med. Sc.**, 1956 - 6 - 1, 6

FLEMBERG T., LEHMANN J. — Discussion of paper by Waldenstrom.
**Nord Med.**, 1944 - 23 - 1.565.

FLEMBERG T. — Niagra fall med. patologiski. Förändradblodäggvita.
**Nord Med.**, 1948 - 37 - 330.

GADDY C.-G., POWELL L.-W Jr. — Raynauds syndrom associated with idiopathic cryoglobulinemia and cold agglutinins ; report of a case and discussion of classification of cryoglobulinemia.
**AMA - Arch. Int. Med.**, 1958 - 1.023 - 468, 477.

GARCIN R., MALLARME J., RONDOT P. — Cryoglobulinémie et névrite multiple des membres inférieurs.
**Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris**, 1957 - 73 - 835, 44.

GARD S., HELLER L, MALMROS H. — Electron microscopy of euglobulin from a case of hyper-globulinemia.
**Proc. Soc. Exper. Biol. Méd.**, 1952 - 79 - 328.

GILBERT, DREYFUSS, ZAROCHOVITCH, SAVOIE J.-C. — Myélome avec cryoglobulinémie sans altérations radiologiques.
**Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris**, 1949 - 65 - 812, 817.

GIRARD, CREYSSEL, GUILLESMET, BARYHAVE. — Un cas d'anémie hemdytique aiguë avec auto-agglutination considérable des hématies et cryglobulinémie.
**Lyon Médical**, N° 31, 2 août 1959 - 177

GOUTAS A. and Coll. — A case of lymphatic leukemia with cryoglobulinemia.
**Klin. Wschr.**, 1957 - 35 (6) - 284, 287.

GRIFFITHS L.-L., GILCHRIST L. — Cryoglobulinemia in alcoholic cirrhosis.
**Lancet,** 1953 - 1 - 883.

GRIFFITHS L.-L., GILCHRIST L., KING M.-B., BREWS Val. — Cryoglobulin in lymphoid leukosis.
**Lancet,** 1954 - 2 - 1.286

GRUMBERS E., AUPAIX M., FIERREZ C. — Un cas de cryoglobulinémie avec lésions cutanées.
**Arcg. Bell. Dermatol. Syphil.,** 1958 - 14 (2) - 228, 31.

GUNZ F.-W. — Bening cryoglobulineamin purpura.
**Brit. J. Haemat.,** 1956 - 2 - 95, 101.

HANSEN P.-F., FABER M. — Raynaud' syndrome originating from reversible precipitation of protein.
**Acta. Med. Scand.,** 1947 - 129 - 81, 100.

HARDY S., PUTNAM F.-W. — Proteins in multiple myeloma IV. Interaction vith metabolic nitrogen.
**J. Biol. Chem.,** 1955 - 212 - 371.

HARVIER P., TURIAF J., DELBARRE F. — Purpura hémorragique, syndrome de Rayaud et cryoprotéinémie.
**Presse Médicale,** 1955 - 61 - 1.549, 51.

HILL R.-M., DUNLOP S.-G., MULLIGAN R.-M. — A cryoglobulin present im high concentration in the plasma of a case of multiple myeloma.
**J. Lab. Clin. Méd.,** 1949 - 34 - 1.057, 1.065.

HILLER P., YAKULIS V. — Phagocytosis of cryoglobulin. Observations on crystal inclusion cells.
**Ann. J. Med. Science,** 1958 - 236 (1) - 208, 224.

HOLMBERG C.-G., GRONWALD A. — Ein neues krystalinisches serumglobulin.
**Ztschr. F. Physiol. Chem.,** 1942 - 273 - 199.

HUTCHINSON J.-H., HOWELL R.-A. — Cryoglobulinemia. Report of a case associated with gangrene of the digists.
**Ann. Int. Med.,** 1953 - 39 - 350, 364.

ISRAELS L., KILGORE J. — Cryoglobulineamia in polycythaemia rubia vera.
**Proc. Roy. Coll.. Physicians. Canada,** 1954.

JAMES T.-J., DRAKE E.-H. — Cryoglobulins in coronary artery disease.
**New England J. Med.,** 1953 - 249 - 601.

KAPPELER R., VON KREBS A., RIVA G. — Klinik der makroglobulinämie, Waldenstrom besch reibung von 21 fällen und ubersicht der liberatur.
**Helvet. Med. Acta,** 1958 - 25 (1. 2) - 54, 152.

KORNGOLD L., LIPARI R. — Multiple myeloma preteins I - immunological studies.
**Cancer,** 1956 - 9 - 183.

KORNCOLD L., LEENWEN G. VAN. — Macroglobulinaemia.
**J. Exp. Med. Baltimore,** 1956 - 106/4 - 467, 485.

KORNGOLD L. — Antigenic relationschip of gammaglobulins, cryoglobulins and macroglobulins.
**Fed. Rroc.,** 1956 - 15 - 1.047.

KUHNS W.-J., RIDLEY E.-J. — Laboratory problems caused by presence in blood of cryoglobulins ans macroglobulins.
**Eibl. Haemat. Basel,** 1958 - 1, 434, 438.

LEPOLEA, VADMAN S.-K. — Vlœibare cryoglobuline.
**Med. Tschr. Geneesk.**, 1958 - **102 (8)** - 1886.

LEPOW H., RULENSTREIN L., WOLLF., GREISMAN H. — A spontaneously precipitable protein in human sera, with particular reference to the diagnostic of polyarteritis nodosa.
**Am. J. Med.**, 1949 - **7** - 310, 16.

LERNER A.-B., GREENBERG G.-R. — A homomolecular serum protein with anormalous solubilities.
**J. Biol. Chem.**, 1946 - **162** - 429.

LERNER A.-B., WATSON C.-J. — Studies of cryolobuline I - Unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin).
**Am. J. Med. Sc.**, 1947 - **214** - 410, 416.

LERNER A.-B., BARNUM P., WATSON C.-J. — Studies of cryoglobulins II, the sphontaneous precipitation of protein from serum at 5° C in varions disease states.
**Am. J. Med. Sc.**, 1947 - **214** - 416, 421.

LUCEY H.-C., LEIGH E., HO H.-H., MARRACK J.-R., JOHNS, RGS. — Study of a case of purpura associated with bone changes and formation of a gel in the serum en cooling.
**Brith. J. Exp. Path.**, 1950 - **31 3** - 380, 389.

LUCKEY E.-H., RUSS E., BARR D.-P. — Cryoglobulinemia - III : influence of a cryoglobulin on the suspension stability and sedimentation rate of crythrocytes.
**J. Lab. Clin. Med.**, 1951 - **37** - 253.

MAC FARLANE A.-S., DOVEY A., SLACK H.G.B., PAPASTAMATIS S.-C. — An unusual case of hyperglobulinemia.

MAC KAY IR., ERIKSEM N., MOTUISKY A.-G., VOLWILLER W. — Cryo and macroglobulinemia. Electrophoretic, ultracentrigugal and clinical studies.
**Am. J. of Med.**, 1956 - **20** - 564, 587.

MANDEMA E., VAN DER SCHAFF P.-C., HUISMAN THC. — Investigations on the aminoacide composition of a macroglobulin and a cryoglobulin.
**J. Lab. and Clin. Med. Of St-Louis**, 1955 - **45** - 261, 269.

MANDI A. — Case of symetrical arterial thrombosis and cryoglobulinemia.
**Orv. Hetil., Budapest**, 1957 - **98 (5-6)** - 117, 118.

MARCHAL G., DUHAMEL G. — Pronostic d'ensemble et traitement des myélomes et des dysprotéinémies.
**Revue du Praticien**, 1959 - **16** - 1.777, 1.788.

MARSCHALL R.-J., MALONE RGS. — Cryogobulineamia with cerabral purpura.
**Brit. Med. J.**, 1954 - **2** - 279, 280.

MICHON, LARCAN, STEIFF. — Soc. Franç. de Neurologie, 8 janvier 1959.
**Presse Méd.**, 7 mars 1959 - **67** - 17, 480.

MAZARE, MARTU Noël, GILBERT. — Une observation de macroglobulinemia avec cryoglobulinémie.
**Lyon Médical**, N° 31, 2 août 1959 - 169.

MOST H., LAVIETES Ph. — Kala-Azar in American Military Personnel.
**Medicin**, 1947 - **26** - 221.

MUIRHEAD R.-E., MONTGOMERY P.-O., GORDON C.-E. — Thromboembolic pulmonary vascular sclerosis : report of a case following pregnancy and of a case associated with cryoglobulinemia.
**Arch. Int. Med.**, 1952 - 89 - 41.

MYERSON R.-M., STOUT R.-E. — Cryoglobulinemia associated with gangrene of the digits.
**Am. J. - Med. Sc.**, janv. 1955 - 250 - 499.

NELSON M.-G., NEILL D.-W. — Difuse myelomatosis with massive cryoglobulinemia.
**Irish J. Med. Sc.**, 1955 - 6 - 271, 276.

OFFRET G., DUMAS J. — Histopathologie oculaire dans un cas de dysglobulinémie.
**Sc. Opht.**, Paris, Séance du 21 février 1959.

OLHAGEN B. — On correlations between electrophoretic patterne and certain simple globulin reactions of human serum.
**Acta Med. Scand. Supp.**, 1947 - 196 - 478, 79.

OHLAGEN B. — Spontanecus precipitation of crustalline globulin in myeloma serums.
**Acta Med. Scand.** Suppl., 1950 - 158 - 86.

OSSERMAN E.-F., HINES M.-S. — Multiple myeloma with cryoglobulinemia treated with-6-mercaptopurine.
**Proc. Am. Cancer, Research.**, 1954 - 1 - 36.

PASCHER. — Cryoglobulinemia with reticule cell sarcoma.
**Arch. of Dermat.**, 1954 - 70 - 367.

PAUFIQUE L., ROYER J. — Manifestations oculaires au cours des macroglobulinémies.
**J. de Méd. de Lyon**, 1958 (39) - 525, 530.

PAUFIQUE L., ROYER J., CREYSSEL. — Lésions du fond d'œil au cours d'une cryoglobulinémie.
**Bull. Soc. Opht. Fce**, 1958 - 3 - 259, 61.

PELZIG A. — Essential cryoglobulinemia with purpura.
**Arch. Dermat. and syph.**, 1953 - 67 - 429, 430.

PETTERMANN M.-L., BRAUNSTEINER H. — A cryoglobulin of high sedimentation rate (macroglobulin) from human serum.
**Arch. Biochem**, 1954 - 53 - 491.

POLI E. — Fisiopathologicame clinica del protinoplasma.
1 vol. **Delphine ed Milan**, 1951.

POLONOWSKI M., DELBARRE F. — Etude biochimique de la cryoprotéinémie myélomateuse.
**Sem. Hôp. Paris - Arch. Biol. Méd.**, 1954 - 5 - B/259 - B/264.

POWERS J.-H. — Essential cryoglobulinemia manifest by peripheral gangrena and massive purpura. Report of a case.
**Am. J. Of Clin. Path.**, 1958 - 30/1, p. 58, 64.

PUTNAM F.-W. — Anormal human serum globurins.
**Science**, 1955 - 122 - 275.

PUTNAM F.-W., MIYAKE A. — Proteins in multiple myeloma VI - cryoglobulins.
**Arch. Bioch. My.**, 1956 - 61 1 - 39, 49.

RAIK A. — Contribution à l'étude de la cryoglobulinémie.
**Thèse Méd., Paris**, 1957, N° 452.

RASPONI L. — Cryoglobulin in lupus erythematosus, scleroderm and other collagen disease.
**Gionale Italiano di Dermatologia**, 1958 - 99 (2) - 113, 126.

RAVINA A. — La cryglobulinémie.
**Presse Médicale**, 1951 - 59 - 1.595, 1.597.

RICE W.-G. — Myeloma cryoglobulin, morphologie, electrophoretic and immunologie studies.
**Laborat. invest.**, 1956 - 5 - 5.

RORVIK K. — Cryoglobulinemia. A survey and a case report.
**Acta Med. Scand.**, 1950 - 137 - 390, 401.

ROSE. — Coldhemagglutinations in Kala-Azar.
**Proc. Soc. Exper. Bil. Med.**, 1945 - 58 - 93.

RUNDLES R.-W., COONRAD E.-V., ARENDS T. — Serum proteins in Leukémia.
**Am. J. Med.**, 1954 - 16 - 842.

SANDKULER S. — Uber Kryogel proteinämie
**Schweiz Med. Wschr.**, 1958 - 88 (42) - 1.034, 1.035.

SCHAUB F. — Zum krankheitskild und zur differentialdiagnose der macroglobulinamie Waldenstrom.
**Scheweiz Med. Wschr.**, 1952 - 82 - 890.

SCHEUER, KARPIN R. — Cryoglobulinamie bei erkrankungen des haematopietischen systems.
**Folia - Haemat.**, 1953 - 71 - 522, 525.

SCHRADE W., BOHLE E., BRUCH H. — Ein beitragezur kenntnis der kryglobuline.
**Klin. Wschr.**, 1956 - 34 - 695, 698.

SCHUBOTHE (Hvon). — Serologische und klinische befrinde beipahenten met kryogel proteinamie Schuweiz.
**Med. Wschift**, 1958 - 8810 - 35.

SCHWARTZ Th., JAGER B.-W. — Cryoglobulinemia and Raynaud's syndrom in a case of chronic lympacotytic leukemia.
**Cancer**, 1949 - 2 - 319, 328.

SHAPIRO B., WERTHEIMER E. — Spontanous crystallization of a protein from pathological human serum.
**Brit. J. Exp. Path.**, 1946 - 27 - 225, 227.

SCHAW A.-B. — Cryoglobulinemia and lymphoid leukosis-proceeding of the Royal Society of Medecine.
**Lond.**, 1956 - 49 (2) - 115, 117.

SMITH E.-L., BROWN D.-M., MAC FADDEN H.-A., BUNTNER JAMUSON V., JAGER B.-V. — Physical, clinical and immunological studies on globulins from.
**J. Biol. Chem.**, 1955 - 216 - 601.

SPENCER R.-P., DAVIS D.-R. — Serum iron binding in the presence of a cryoglobulin.
**Clin. Chim. Acta**, 1957 - 2 (3) - 254, 255.

STEIN L., WERTHEIMER E. — Proteine susceptible to cold in pathologic sera.
**Nature**, 1942 - 149 - 528.

STEIN L., WERTHEIMER E. — A new fraction of a cold susceptible protein in blood od dogs infected with Kala-Azar.
**Ann. Trop. Med.**, 1942 - 36 - 17, 27.

STEIN L., WERTHEIMER E. — The cold susceptible globulin fraction of pathological sera.
**J. Lab. Clin. Med.**, 1944 - 29 - 1.082.

STEINHARDT M.-J., FISCHER G.-S. — Essentiel cryoglobulinemia.
**Ann. Int. Med.**, 1955 - 43 - 848, 858.

STEINHARDT M.-J., FISCHER G.-S. — Cold urticaria and purpura as allergic aspects of cryoglobulinemia.
**J. Of Allerg.**, 1955 - 24 - 335, 341.

THIERS H., COLOMB D., FAYOLLE J., MOULIN G., CHASSARD A. — Purpura nécrotique avec cryoglobuline et myélome multiple.
**Bull. Soc. Fce Derm. Syph.**, 1958 - 65/2 - 187, 189.

THORNE N.-A. — Purpura cryoglobulinemica.
**Proc. Roy. Soc. Med.**, 1954 - 47 - 1.062, 63.

VARGUES R., LABROSSE S. — Etude physique, chimique et biologique de l'euglobuline I 1 de Sander.
**Presse Médicale**, 1954 - 84 - 1.740, 42.

VARGUES R., MASSONAT J. — Identité de la cryoglobuline et de l'euglobuline de Sandor, à propos d'un cas de cryoglobulinémie.
**Algérie Médicale**, 1955 - 59/52 - 93, 100.

VOLPE R., OGRYZIO M.-A. — Cryoglobulin inclusion cell.
**Blood**, 1955 - 10 - 493.

VOLPE R., BRUCE ROBERTSON A., FLETCHER A.-A., CHARLESAWB. — Essential cryoglobulinaemia. Review of the litterature report of a case treated with A.C.T.H. and cortisone.
**Am. J. Med.**, 1956 - 20 - 533, 543.

WAGENER and RUCKEC. — Moderntrends in ophtalmology.
**Hœbe edet New-York**, 1947.

WALDENSTROM J. — Zwei interressante syndrome mit hyperglobulinämie (purpura hyperglobulinaemica und makroglobulinamie).
**Schweiz - Med. Wschr.**, 1948 - 78 - 927.

WALDENSTROM J. — Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinopenia : a new syndrom ?
**Acta. Med. Scand.**, 1944 - 117 - 216.

WATSON C.-J., LERNER A.-B. — The clinical significance of cryoglobulinemia.
**Acta. Med. Scand.**, 1947 - 126 - 489.

WINTROBE M.-M., BUELL M.-V. — Hyperglobulinemia associated with multiple myeloma, with report of a case in wich an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptome suggesting Raynaud's disease.
**Bull. Hohns Hopk. Hosp.**, 1933 - 52 - 156, 141.

WIRTSCHAFTER A.-T., WILLIAMS D.-W., GAULDEN E.-C. — Cryoproteinemia. An immunolofic phenomenon. Electrophoretic analysis of serum proteins of a patient with cold allergy.
**Amer. J. Med.**, 1956 - 20 1 - 624, 630.

# SERMENT

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,*

*Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.*